TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr PAUL MULON

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1927

TITRES

Externe des Hôpitaux (1892 à 1898).

Docteur en Médecine (1901).

Moniteur aux Travaux pratiques d'Histologie (1891 à 1895).

Aide-Préparateur aux Travaux pratiques d'Histologie (1895 à 1898).

Préparateur aux Travaux pratiques d'Histologie (1898 à 1907).

Préparateur des Conférences d'Histologie (1898 à 1907).

Préparateur du Cours professoral d'Histologie (1900 à 1907).

Agrégé (1907).

Membre de la Société de Biologie (1910).

Chef-Adjoint des Travaux pratiques d'Histologie (1922 à 1927).

RÉCOMPENSES

Prix de Thèse (1901).

Lauréat de l'Assistance publique (Méd. bronze 1898).



ENSEIGNEMENT

CONFÉRENCES THÉORIQUES ET PRATIQUES D'HISTOLOGIE AU LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES (1896 à 1907)

CONFÉRENCES D'HISTOLOGIE (1908 à 1914 et 1916 à 1922)

CHARGÉ DU COURS PROFESSORAL (1922-1923)

A partir de cette date, la nécessité d'équilibrer les situations entre les divers agrégés a fait confier aux deux agrégés derniers nommés les Conférences d'Histologie et d'Embryologie, les deux plus anciens agrégés étant respectivement Chef et Chef-adjoint des Travaux pratiques.

ENSEIGNEMENT TECHNIQUE SUPÉRIEUR D'HISTOLOGIE (1908 à 1914 et 1920 à 1927)

Laboratoire annexé aux Travaux pratiques où fréquentèrent en six ans 91 élèves, la plupart étrangers, dont deux sont professeurs actuellement à Bahia, à Caracas.

Après la guerre ce laboratoire ne fut rouvert qu'en 1920, mais ne fonctionna plus que deux mois et demi chaque année pour un Cours de Technique à l'usage des étudiants. Le professeur Prenant s'étant réservé la clientèle étrangère et hors du cours régulier des études.

J'ai participé ainsi depuis trente-sept ans à l'enseignement de l'Histologie à tous les degrés.

Un double souci m'a toujours guidé dans cette tâche :

Rester clair, cherchant ainsi à suivre l'exemple de Mathias Duval, le maître incomparable de mes premières années.

Nul mieux que lui ne pouvait apprendre à faire un choix judicieux entre les théories opposées, à élaguer les détails inutiles, à faire de chaque question le schéma juste et complet qui frappe l'esprit, à inscrire au tableau le dessin précis qui reste gravé dans la mémoire de l'auditeur.

J'ai voulu aussi *rester élémentaire* pour pouvoir être appris et retenu. L'histologie compte certes parmi les sciences fondamentales de la médecine : c'est à la fois de l'anatomie, de la physiologie, de la chimie, voire de la physique, mais étudiées à une échelle de grandeur qui nécessite l'intervention du microscope. Seulement il est impossible de charger la mémoire de l'étudiant d'abord, du praticien ensuite, de tout ce que contient une science fondamentale. Si un manuel d'histologie doit être relativement complet pour que l'étudiant y trouve, le cas échéant, tous les renseignements et pour qu'il en extraie par un travail profitable le peu qu'il doit retenir; par contre la leçon à l'amphithéâtre doit mettre en valeur les seuls détails auxquels peuvent s'accrocher des notions physiologiques ou dont la connaissance est nécessaire pour comprendre les lésions qu'enseignera l'anatomie pathologique.

Il m'a toujours paru que le professeur d'histologie, dans une Faculté de médecine, devait, non pas énumérer à ses auditeurs les mille particularités de structure des tissus ou des organes, mais faire vivre à leurs yeux ces tissus et ces organes normaux, afin que le médecin comprenne plus tard la raison *cellulaire*, pour ainsi dire histo-physiologique, du symptôme morbide qu'il constate.

L'enseignement de l'histologie à la Faculté est à mes yeux le complément de l'enseignement de la physiologie et la préface de l'enseignement de l'anatomie pathologique.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Les glandes endocrines jouent, nous le savons aujourd'hui, un rôle capital dans l'organisme. Il y a vingt-cinq ans on commençait à l'entrevoir et mon attention a été dès l'abord fixée sur ce problème.

Mes recherches ont particulièrement tendu à éclaircir l'histo-physiologie de celles des glandes endocrines qui contiennent de la cholestérine, des lipoïdes et du pigment.

Chacune des notes que j'ai publiées est aussi concise que possible, apportant seulement un fait que je pouvais considérer comme neuf et certain.

L'heure de les réunir en un ensemble se lève à peine pour moi car, depuis **1914**, mon travail a été fort ralenti par des conditions indépendantes de ma volonté.

Pourtant, de tous les faits apportés ou discutés par moi se dégage aujourd'hui, je crois, plus qu'une hypothèse : la *notion*, nouvelle en anatomie généralo, qu'il y a dans l'organisme des Mammifères, au moins, un groupe de glandes — et mieux, une catégorie do cellules, disséminées dans des organes divers — dont la fonction consiste à épurer le milieu intérieur, d'une part en retenant cortains déchets et, d'autre part, en neutralisant les toxines du métabolisme ou des infections exogènes, grâce à des lipoïdes endocrinés.

Ainsi, les recherches dont on trouvera dans les pages l'énumération, l'analye et les résultats d'ensemble, ont été faites avant tout dans un *esprit physiologique*.

Ce sont celles qu'on pouvait attendre d'un *médecin travaillant dans une Faculté de Médecine.*

Selon la très ancienne parole d'Hippocrate, j'ai cherché à fournir à la thérapeutique des éléments de base qui provinssent « non de raisonnements *a priori*, même les plus vraisemblables, mais de l'expérience unie à la raison ».

LISTE CHRONOLOGIQUE

1. — **Texte de l'édition française de l'Atlas-manuel d'histologie de Sobotta**, 157 pages in-16, préface M. le Dr Launois, professeur agrégé (Paris, J.-B. Baillère, 1903. 68 fig., 80 planches en couleur).

   Ce texte très court contient pourtant tout ce qu'un étudiant doit connaître de morphologie. Il a été écrit pour accompagner et expliquer des planches en couleurs d'une admirable exactitude, dont l'ensemble a la même valeur didactique pratique qu'une collection de préparations.

2. — **Traduction du Manuel technique d'histologie du Professeur Stöhr**, 514 pages in-8° jésus (Paris, Steinheil, 1904. Préface de M. le professeur Cornil).

3. — **Tératogénie** (en collaboration avec Mathias Duval). In *Traité de Pathologie Générale*, 104 p.

1901

4. — **Applications médicales de la cryoscopie. Thèse de doctorat.**

1902

5. — **Notes sur la constitution du corps cellulaire des cellules dites « spongieuses » des capsules surrénales chez le cobaye et chez le chien.** *C. R. Soc. Biologie*, 22 novembre 1902.

6. — **Excrétion des capsules surrénales du cobaye dans les vaisseaux sanguins.** *C. R. Soc. Biologie*, 27 décembre 1902.

1903

7. — **Note sur une localisation de la lécithine dans les capsules surrénales du cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, 17 janvier 1903.

8. — **Les cellules cyanophiles de l'hypophyss chez la femme enceinte** (en collaboration avec M. Launois, professeur agrégé). *C. R. Soc. Biologie*, 4 avril 1903.

9. — **Note sur une réaction colorante de la graisse des capsules surrénales du cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, 4 avril 1903.

10. — **Étude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation** (en collaboration avec M. Launois). *C. R. de l'Association des Anatomistes*, Liège, 1903.

11. — **Sur le pigment des capsules surrénales chez le cobaye.** *C. R. de l'Association des Anatomistes*, Liége.

12. — **Divisions nucléaires et rôle germinatif de la couche glomérulaire des capsules surrénales du cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, mai 1903.

13. — **Réaction de Vulpian au niveau des corps surrénaux des plagiostomes.** *C. R. Soc. Biologie*, octobre 1903.

1904

14. — **Sur une réaction de l'adrénaline « in vitro »; son application à l'étude des surrénales.** *C. R. Soc. Biologie*, janvier 1904.

15. — **Spécifité de la réaction chromaffine : glandes adrénalogènes.** *C. R. Soc. Biologie*, janvier 1904.

16. — **Action de l'acide osmique sur la graisse surrénale et sur les graisses en général.** *C. R. Association des Anatomistes*, Toulouse, 1904.

17. — **Reconstructions plastiques des phases du développement de l'hypophyse chez l'embryon humain** (en collaboration avec M. Launois). *C. R. Association des Anatomistes*, Toulouse, 1904.

18. — **Action de l'acide osmique sur les graisses.** *Bibliographie anatomique*, fasc. 4, t. XIII.

19. — **Les glandes hypertensives ou organes chromaffines.** *Archives générales de médecine*, 81[e] année, t. II.

20. — **Graisse intra-nucléaire dans la surrénale des Mammifères.** *C. R. Académie des Sciences*, décembre 1904.

1905

21. — **Sur le pigment des capsules surrénales (cobaye).** *Bibliographie anatomique* t. XIV, fasc. 3.

22. — **Sur la réaction osmique de la médullaire des surrénales.** *C. R. Soc. Biologie*, mai 1905.

23. — **Évolution de la corticale surrénale du cobaye avec l'âge de l'animal.** *C. R. Soc. Biologie*, octobre 1905.

24. — **Note sur la cellule à corps sidérophiles de la surrénale chez le cobaye.** *C. R. Association des Anatomistes*. Congrès de Genève, août 1905, et *Bibliographie anatomique*, novembre 1905.

25. — **Sur la couche germinative de la corticale des surrénales chez le cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, décembre 1905.

1906

26. — **Sur certaines cellules des corps jaunes chez le cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, mars 1906.

27. — **Évolution des « corps osmophiles » inclus dans les cellules à lutéine du cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, octobre 1906.

28. — **Parallèle entre le corps jaune et la cortico-surrénale chez le cobaye.** *C. R. Biologie*, octobre 1906.

1907

29. — **Sur la présence de cristaux de pigment dans la glande surrénale.** *Bibliographie anatomique*, mai 1907.



30. — **Importance fonctionnelle du pigment surrénal.** *C. R. Soc. Biologie*, mai 1907.

1908

31. — **Sur une forme d'atrésie conjonctive des follicules ovariens (cobaye).** *C. R. Soc. Biologie*, 25 janvier 1908.

32. — **A propos de la fonction des corps jaunes chez le cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, 15 février 1908.

33. — **Sur certaines formes d'atrésie du follicule dans l'ovaire du cobaye.** *Association des Anatomistes*, avril 1908.

34. — **Corps jaune kystique exclusivement formé par la theca interna du follicule.** *Arch. Anat. Micr.*, t. X, 8 juin 1908.

35. — **De la présence de lécithine dans les cylindres leucocytaires granulo-graisseux.** *C. R. Soc. Biologie*, 19 décembre 1908.

1909

36. — **Sur les corps gras des cellules rénales.** 1re note. *C. R. Soc. Biologie*, 13 mars 1909.

37. — **Sur les corps gras des cellules rénales.** 2e note. *C. R. Soc. Biologie*, 20 mars 1909.

38. — **Lutéine et pigment surrénal du cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, 27 mars 1909.

39. — **Sur un corps jaune kystique formé aux dépens d'un ovisac non déhiscé.** *Arch. d'Anatomie microscopique*, 1909, 5 fig. et 1 planche.

40. — **Notes cytologiques sur un corps jaune de grossesse chez la femme.** *C. R. Assoc. des Anatomistes*, Nancy, 1909, avril, 4 fig.

1910

41. — **La méthode des mitochondries de Benda, appliquée à la corticale surrénale du cobaye.** *C. R. Soc. Biologie*, 22 janvier 1910.

42. — **Sur les mitochondries de la surrénale (substance corticale).** *C. R. Soc. Biologie,* 20 mai 1910.

43. — **Sur les mitochondries de la surrénale (substance médullaire).** *C. R. Soc. Biologie,* 28 mai 1910.

44. — **Sur l'existence des graisses antitoxiques.** *C. R. Soc. Biologie,* 12 novembre 1910 (pli cacheté déposé en 1904).

45. — **Sur une sécrétion lipoïde nouvelle de la glande interstitielle de l'ovaire.** *C. R. Soc. Biologie,* 19 novembre 1910.

1911

46. — **Un processus de sécrétion interne dans la corticale surrénale.** *C. R. Soc. Biologie,* 29 avril 1911.

47. — **Notes cytologiques sur la surrénale, l'interstitielle ovarienne et le corps jaune.** *C. R. Assoc. Anatomistes,* 1911, avril.

48. — **A propos de la note de A. Sezary sur la « surrénalité scléreuse avec adénomes ».** *C. R. Soc. Biologie,* 20 mai 1911, t. 70, p. 771.

1912

49. — **Notes sur la capsule surrénale du mouton. Considérations physiologiques.** *Bibliographie anatomique,* t. XXII, janvier 1912.

50. — **« A propos des cellules conjonctives du corps jaune chez la femme ».** Rectification. *C. R. Assoc. Anat. Bibliographie Anatomique,* t. XXII.

51. — **Mode de formation du pigment figuré dans la corticale surrénale.** *C. R. Soc. Biologie,* 3 février 1912, t. 72, p. 176.

52. — **Les corps biréfringents des glandes génitales.** *C. R. Soc. Biologie,* 10 février 1912, t. 72, p. 204.

53. — **Contribution à la microchimie des surrénales. 1° Recherches sur les surrénales du cheval** (avec A. Mayer et G. Scheffer). *C. R. Soc. Biologie,* 27 juillet 1912, t. 73, p. 313.

54. — **2° Recherches sur les surrénales du mouton.** *C. R. Soc. Biologie,* 27 juillet 1912 t. 73, p. 315.

55. — **Un cas d'absence d'enclaves lipo-cholestériques dans la surrénale humaine (chorée de Huntington)** (en collab. avec René Porak). *C. B. Soc. Biologie,* 27 juillet 1912, t. 73, p. 281.

56. — **La corticale surrénale du chien.** *C. R. Soc. Biologie,* 21 décembre 1912, t. 73, p. 714.

57. — **Action des Rayons X sur la corticale surrénale du chien** (en collaboration avec Zimmern). *C. R. Soc. Biologie,* 21 décembre 1912, t. 73.

1913

58. — **Corps jaunee atrésiquee de la femme. Leur pigmentation** (en collab. avec Mlle de Jong). *C. R. Soc. Biologie*, 15 mars 1913, t. 94, p. 585.

59. — **Rapport de la cholestérine avec la pigmentation.** *C. R. Soc. Biologie*, 15 mars 1913, t. 74, p. 587.

60. — **Sur le tissu conjonctif du manteau de Mitylus. Glande interstitielle génitale.** *Assoc. des Anatomistes*, XVe réunion, Lausanne, 1913, 16 fig.

61. — **Du rôle des Lipoïdes dans la pigmentogénése.** *C. R. Soc. Biologie*, 10 mai 1913, t. 74, p. 1023.

62. — **Proceseus cytologiques de la sécrétion médullaire surrénale.** *C. R. Soc. Biologie*, 12 juillet 1923, t. 75, p. 63.

63. — **Les paraganglions ou glandes hypertensives.** Revue générale. *Paris médical*, 19 juillet 1913 (articles de journaux).

64. — **Dieparition des enclaves de cholestérine de la surrénale corticale au cours de la faradieation (tétanique ou strychnine).** *C. R. Soc. Biologie*, 27 juillet 1913, t. 75, p. 189.

65. — **Structure des surrénalee accessoires en état de suppléance fonctionnelle** (en collab. avec René Porak). *C. R. Soc. Biologie*, 18 octobre 1913, t. 75, p. 258.

66. — **Structure des capsules surrénales acceesoires chez le lapin** (en collab. avec René Porak). *C. R. Soc. Biologie*, 25 octobre 1913, t. 75, p. 313.

67. — **Sur la corticale surrénale des Téléostéens.** 1re note. *C. R. Soc. Biologie*, 27 décembre 1913, t. 75, p. 702.

1914

68. — **Les lipoïdes envisagés du point de vue histologique.** *Revue générale des Sciences pures et appliquées*, 30 janvier 1914.

69. — **Les lipoïdes en biologie.** *Annales de Thérapeutique scientifique*, avril 1914.

70. — **Du rôle de la corticale surrénale dans l'immunité** (en collab. avec René Porak). *C. R. Soc. Biologie*, 4 juillet, 1914, t. 77, p. 273.

71. — **Excrétion de cholestérine dans le sang par les cellules du cortex surrénal** (en collab. avec René Porak). *C. R. Soc. Biologie*, 25 juillet 1914, t. 77, p. 406.

1922

72. — **Remarquee sur l'origine de l'hormone ovarienne chez la femme.** *C. R. Assoc. des Anatomistes*, Gand, 12 avril 1922.

1923

73. — **Enclaves cholestériques dans le tube rénal du chat.** *C. R. Assoc. des Anatomistes*, Lyon, 26 mars 1923.

74. — **Sur la cholestérinstéatose du rein du chat.** *C. R. Soc. Biologie*, 28 avril 1923, t. 88, p. 1071.

1924

75. — **Sécrétions de la glande de Harder du lapin** (en collab. avec T. Duboc). *C. R. Soc. Biologie*, 20 décembre 1924, t. 91, p. 1376.

THÈSES

Thèses de Mlle de Jong, 1914.
— **de Mme Mulon**, 1917.
— **de Mlle Th. Duboc**, 1925.

On pourra remarquer la raréfaction brusque de ma production scientifique à partie de 1914.

Au retour de la guerre, je n'ai plus trouvé la situation matérielle ni les conditions de travail que j'avais auparavant. Le laboratoire que je dirigeais jusqu'en 1914 et dont les élèves me fournissaient un budget a vu tarir son recrutement du fait que M. Prenant a modifié les fonctions dont j'étais chargé.

ANALYSES DES TRAVAUX

PHYSIQUE MÉDICALE

Les applications médicales de la cryoscopie (4)[1]. Thèse. Médaille de bronze de la Faculté. G. Steinheil, 1901, 141 pages.

Ce travail expose les résultats que peut donner en physiologie et en clinique l'étude cryoscopique des liquides de l'organisme.

EMBRYOLOGIE

Reconstructions plastiques des premières phases du développement de l'hypophyse humaine (17).

Ces reconstructions ont été faites, d'après la méthode imaginée par Born et Peter, à l'aide de séries complètes de coupes provenant d'embryons humains bien conservés, mesurant 4, 6, 7, 8, 9, 12, 5, 22 et 44 millimètres.

De ces embryons, les uns nous appartenaient, les autres nous avaient été prêtés par le professeur Tourneux.

Les moulages obtenus tendaient à démontrer que :

1° La formation de la poche de Rathke et son isolement dans la profondeur sont deux phénomènes presque exclusivement passifs, dus aux modifications (infléchissement) de l'axe nerveux et à l'évolution du tissu mésodermique voisin.

2° La portion glandulaire (lobe antérieur) prend naissance aux dépens de la partie antérieure, juxta-pharyngienne de la poche de Rathke, par des bourgeonnements qui comblent peu à peu la cavité.

3° La paroi la plus reculée du cul-de-sac demeure, parfois même chez l'adulte, à l'état de couche épithéliale peu épaisse, appliquée contre le lobe nerveux.

4° Le reste de la cavité centrale devient la fente para-nerveuse.

1. Les numéros entre parenthèses renvoient à la liste chronologique, p. 11.

HISTO-CHIMIE ET TECHNIQUE

Directives générales.

Lorsque je suis venu à l'Histologie (1891) la technique à la paraffine faisait son apparition dans les laboratoires de France. Douze ans après, elle régnait en souveraine, quand j'ai publié mes premières recherches personnelles. Précieuse à bien des points de vue, cette technique m'avait toujours semblé pourtant ne pouvoir mener qu'à une connaissance souvent erronée et toujours incomplète de la structure et de la constitution physico-chimique des cellules. Aussi dès le début de mes recherches ai-je eu recours à la méthode à peu près délaissée, alors, des coupes par congélation qui permettait d'examiner les cellules avec leur contenu et non pas seulement leur squelette plus ou moins déformé. Aujourd'hui la congélation est employée partout concurramment avec la paraffine.

Cela est indispensable à l'histologiste actuel qui doit être doublé d'un chimiste.

Pratiquée au moyen de l'éther, la congélation, moins brutale qu'avec CO^2 ou le chlorure de méthyle, permet d'observer les éléments dans leurs détails les plus délicats, notamment quand on doit examiner des éléments extrêmement fragiles tels que des cellules en voie de cytolyse.

J'ai toujours cherché à connaître l'action chimique possible des réactifs fixateurs ou colorants utilisés, ne livrant rien à l'empirisme pur. J'ai enfin employé les moyens physiques d'investigation : lumière polarisée, réfractométrie, photographie à une époque où ce n'était pas la coutume. Actuellement j'étudie la question des pigments par le spectroscope.

Réaction de Vulpian au niveau des corps surrénaux des plagiostomes (13).

Les corps surrénaux des plagiostomes réagissent à l'action du perchlorure de fer en prenant une couleur verte qui, parmi les organes, caractérise la substance médullaire des capsules surrénales des mammifères (Vulpian). J'ai pu, par une technique appropriée, montrer que cette coloration siège surtout au niveau des granulations — relativement grosses — qui sont situées dans le cytoplasma des cellules.

Comme la réaction de Vulpian (réaction de la surrénale au perchlorure de fer) est réalisable, *in vitro*, avec une solution d'adrénaline, on peut supposer ainsi que les corps surrénaux des plagiostomes contiennent de l'adrénaline et que celle-ci est surtout accumulée au niveau des granulations des cellules.

Sur une réaction de l'adrénaline « in vitro »; son application à l'étude des surrénales (14).

J'ai institué une méthode de contrôle de la spécificité de la réaction de Vulpian.

Une coupe de médullaire surrénale fraîche faite par congélation et exposée aux vapeurs d'acide osmique devient immédiatement rose, puis brune, puis noir franc.

Cette coloration porte sur les granulations intracytoplasmiques des cellules de la médullaire.

Or la substance qui occasionne cette réaction colorante double n'est autre que l'adrénaline.

On peut, en effet, constater *in vitro* que l'adrénaline en solution mise en présence de l'acide osmique rosit, rougit, brunit, puis noircit. Du rose au noir, il se produit ainsi un *virage* que je n'ai pu retrouver avec aucune autre des substances susceptibles d'être rencontrées dans la médullaire surrénale.

Cette réaction colorante explicable par une oxydation de l'adrénaline (couleur rose) amenant une réduction de l'acide osmique (coulour noire), peut être considérée comme spécifiqne de la présence de l'adrénaline, mieux que la réaction de Vulpian (perchlorure de fer), qui est monochrome.

Sur la réaction osmique de la médullaire des surrénales.

Cette note, répondant à M. Laignel-Lavastine, insiste sur la spécificité de la réaction osmique pour le diagnostic de la présence de l'adrénaline dans un tissu.

S'il n'y a pas, à proprement parler, de réaction colorante qui puisse être absolument spécifique d'un corps, une réaction bicolore est pourtant plus caractéristique qu'une réaction unicolore, puisqu'elle offre un point de repaire de plus.

Je n'ai d'ailleurs indiqué la réaction osmique comme moyen de chercher l'adrénaline qu'après l'avoir recherchée dans tous les tissus ou organes et ne l'avoir trouvée qu'au niveau des paraganglions. Mais il faut la suivre au microscope comme l'on suit une réaction chimique macroscopique.

Action de l'acide osmique sur la graisse surrénale et les graisses en général (16).

L'existence de la graisse dans les surrénales a été notée par les premiers chercheurs qui ont étudié ces glandes.

Pourtant, les avis furent longtemps partagés touchant la constance, la répar-

tition, l'abondance et surtout la nature de cette graisse. Cela tenait en grande partie aux réactions spéciales de cette graisse et surtout à la manière dont elle se comporte vis-à-vis de l'acide osmique. C'est ainsi que, à l'état frais, la graisse surrénale ne se colore pas en noir par l'acide osmique, mais seulement en *bistre doré* : cette absence de coloration noire avait suffi à lui faire dénier toute nature graisseuse.

Pourtant, lorsqu'on examinait des coupes à la paraffine de pièces ayant été fixées dans l'acide osmique, les gouttelettes de graisse qui avaient résisté à l'action dissolvante du xylol présentaient une coloration noire.

Pour expliquer ces faits d'apparence paradoxale, j'ai entrepris l'étude histochimique d'une grande quantité de graisses des tissus et l'étude de la façon dont les corps gras chimiquement purs se comportent vis-à-vis de l'acide osmique. J'ai pu ainsi constater, tout d'abord, qu'il est rare de trouver des graisses dont les fines gouttelettes examinées au microscope paraissent *noir pur* (noir de pêche). Tandis que la graisse cutanée, la myéline, prennent effectivement cette coloration, toutes les graisses profondes ne se colorent qu'en bistre plus ou moins foncé.

J'ai ensuite établi un parallèle entre la bonne fixation d'une graisse par l'acide osmique et la couleur qu'elle prend sous l'influence de ce réactif : plus la couleur s'approche du noir pur, meilleure est la fixation, c'est-à-dire la résistance à l'action dissolvante des essences.

J'ai enfin cherché la raison de ces différentes colorabilités. La coloration de la graisse par l'acide osmique résulte d'une réduction de celui-ci à l'état d'osmium métallique.

Aucune des graisses de l'organisme n'étant cristallisée, toutes sont pénétrables par l'acide osmique et ce n'est donc pas dans leur constitution physique qu'il faut chercher la clef de leurs différences de coloration.

C'est au contraire en s'adressant à la constitution chimique des graisses que le problème peut être résolu. Comme on le sait, les graisses neutres sont des éthers résultant de la combinaison d'une molécule de glycérine, alcool trivalent, avec trois molécules d'acide gras.

La glycérine est toujours la même dans toutes les graisses ; les acides gras seuls varient en qualité et en quantité, c'est donc sur eux que les recherches devraient porter.

Deux questions se posaient : les acides gras sont-ils réducteurs de l'acide osmique?

Quelle couleur prennent-ils du fait de la réduction?

A la suite de recherches nombreuses *in vitro*, au moyen de techniques variées, j'arrivai à conclure que de tous les acides gras trois seulement jouissaient de la

propriété de réduire l'acide osmiquo : l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'aci oléique. Les deux premiers ne prenaient qu'une coloration bistre très faible, le troisième seul donnant une couleur *noire*, franche et intense.

Je supposai, d'ailleurs, que la faible colorabilité des acides palmitique et stéarique était due à une impureté oléique résultant du mode de fabrication de ces acides. Cette hypothèse devait pour moi se vérifier quelques mois après, grâce à un essai entrepris sur de l'acide palmitique chimiquement pur de palmitate d'éthyle.

Je constatai, enfin, que les acides gras simplement colorés en bistre plus ou moins clair par l'action directe de l'acide osmique pouvaient, immergés dans l'alcool faible, acquérir une teinte *noir franc*. Cette *coloration noire secondaire* était due à l'action réductrice des cétones de l'alcool commercial sur l'acide osmique non réduit imprégnant les acides non réducteurs. Les graisses neutres présentent les mêmes réactions que leurs acides.

La connaissance de ces phénomènes chimiques m'a dès lors permis de comprendre la manière dont se comportent les graisses vis-à-vis de l'acide osmique, d'établir une méthode de diagnostic histologique de la nature d'une gouttelette graisseuse, et d'instituer enfin une thechnique sûre pour la recherche des fines gouttelettes de graisse sans erreur possible.

Je dirai seulement ici que :

1° Les graisses animales ont deux façons de se comporter lorsqu'on les met en présence de l'acide osmique :

a) Les unes *noircissent* jusqu'à devenir presque opaques sous de très petites épaisseurs (2 μ) : elles sont riches en *trioléine*;

b) Les autres deviennent *bistre* : elles sont pauvres en oléine et sont surtout composées de *tripalmitine* et de *tristéarine*.

Les lécithines rentrent dans cette catégorie, de même que les mélanges cholistériques, les « lipoïdes ».

2° Les graisses pauvres en oléine et que OsO^4 n'a colorées qu'en bistre revêtent, au moment du passage des pièces dans l'alcool, une *coloration noire secondaire*. Cette coloration secondaire est cause que l'action de OsO^4 paraît être identique pour toutes les graisses, lorsqu'on examine les coupes seulement lorsqu'elles sont montées.

3° Les graisses pauvres en oléine qui ont subi *la coloration secondaire demeurent très sensibles à l'action des dissolvants des graisses*. Elles sont mals fixées.

Pour les détails de technique qui ne peuvent être résumés, je renvoie à mon mémoire lui-même.

Action de l'acide osmique sur les graisses (18).

Cette note complémentaire du travail précédent fait l'historique et la critique des travaux de Altmann, Starke, Handwerk et Unna qui m'avaient précédé dans cette voie.

Par une expérience sur de l'acide palmitique rigoureusement pur, elle établit en outre de façon définitive que « l'acide osmique n'est point un réactif des graisses en général mais bien de l'acide oléique libre seulement ».

Note sur les cellules à corps sidérophiles de la capsule surrénale du cobaye (24).

Méthode de coloration des acides gras ou phosphatides adsorbés.

Sur les corps gras des cellules rénales (36).

Méthode de coloration des graisses absorbées par le Scarlact ou OsO^4 après action d'un acide.

Note sur la capsule surrénale du mouton (49).

Contient une méthode de coloration des mitochondries par l'acide osmique après fixation au liquide de Bouin.

PHYSIOLOGIE

La fonction d'un organe peut parfois être déduite de son étude cytologique, surtout si cette étude est non seulement morphologique, mais encore microchimique.

La constatation au niveau du glomus caroticum des réactions colorantes de l'adrénaline m'a poussé à rechercher l'action sur la pression sanguine de l'extrait de glomus.

L'expérience a vérifié la prévision : le glomus s'est physiologiquement montré hypertenseur, c'est-à-dire adrénalogène.

Ces recherches forment le sujet des deux notes qui suivent.

Spécificité de la réaction chromaffine : glandes adrénalogénes (15).

In vitro, l'adrénaline donne avec le perchlorure de fer une réaction verte, avec l'acide osmique une réaction qui vire du rouge au noir, avec le bichromate de potasse une réaction ocre rouge.

Ces trois réactions colorantes très spéciales sont également la caractéristique des granulations contenues dans les cellules médullaires; dans la surrénale on peut ainsi supposer à bon droit que c'est de l'adrénaline qui se trouve sécrétée par ces cellules.

L'étude physiologique confirme cette hypothèse, car ces trois réactions colorantes se superposent avec l'existence d'une substance hypertensive au niveau des corps surrénaux des plagiostomes (Swale Vincent), au niveau de l'organe de Zuckerkandl (Biell et Wiesel) et du glomus caroticum (Mulon). Aussi peut-on conclure de ces faits :

1° La réaction chromaffine peut être considérée comme spécifique de la présence de l'adrénaline dans une cellule;

2° L'adrénaline est sécrétée par les cellules chromaffines;

3° Le glomus caroticum est une médullaire surrénale accessoire;

4° Il existe chez les Vertébrés supérieurs, comme chez les Sélaciens, des glandes adrénalogènes disséminées le long du sympathique, au voisinage des groupes de cellules nerveuses.

Les glandes hypertensives ou organes chromaffines (19).

Un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels *Kohn* et *Kose* ont montré qu'il y a, disséminées dans l'organisme, et toujours au voisinage de ganglions nerveux sympathiques, des glandes du type à sécrétion interne constituées par des cellules jouissant d'une réaction colorante très caractéristique.

Cette réaction consiste dans la coloration ocre que prennent les cellules au contact des sels de chrome (réaction de Heule). Pour cette raison, les cellules et les glandes qu'elles forment ont été appelées par *Kohn* « chromaffines ».

Associables du fait de leurs caractères morphologiques, ces glandes le sont encore, je pense l'avoir prouvé, par le fait qu'elles sécrètent toutes de l'adrénaline.

C'est que, en effet :

1° Toutes ces glandes possèdent cinq réactions colorantes que je montre appartenir à l'adrénaline *in vitro* : coloration rouge par le chrome, rouge puis noire par l'acide osmique, verte par le perchlorure de fer (réaction de Vulpian), rouge par l'iode, violet par le chlorure d'or;

2° Toutes ces glandes élaborent une sécrétion à pouvoir hypertensif.

Langlois, Swale Vincent, Biedl et Wiesel ont en effet établi l'identité physiologique des corps surrénaux des Batraciens, des corps surrénaux des Sélaciens, des capsules surrénales des Mammifères, de l'organe parasympathique de Zuckerkandl, en constatant l'action de leur extrait sur la pression artérielle.

Au moyen de trois expériences faites avec les extraits aqueux de glomus caroticum du cheval, je montre à mon tour que ce petit amas glandulaire peut, du fait de son action physiologique, rentrer, lui aussi, dans la catégorie des « organes chromaffines », ou glandes hypertensives.

HISTOLOGIE ET HISTO-PHYSIOLOGIE

HYPOPHYSE

Les cellules cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte (8)

(en collaboration avec P.-E. Launois, professeur agrégé).

Dans l'hypophyse de la femme, au cours de la gestation, on trouve deux types de cellules dites *cyanophiles*, c'est-à-dire dont le cytoplasme se teinte par les colorants basiques (thionine, violet de gentiane, bleu polychrome). Les unes sont, en effet, petites et possèdent un cytoplasma homogène; les autres, beaucoup plus volumineuses, sont remarquables par l'abondance des granulations basophiles qui bourrent leur protoplasma.

Généralement muni d'un seul noyau, ces éléments en présentent parfois plusieurs, sans que pourtant on trouve jamais de figures de karyokinèse à leur niveau. La pluralité des noyaux ne semble pouvoir s'expliquer que par la coalescence de plusieurs cellules semi-fluides et arrivées au dernior stade de la sécrétion.

Dans le cytoplasma des cellules, on trouve souvent une ou plusieurs vacuoles et chacune de ces vacuoles renferme presque toujours un corpuscule basophile ou sidérophile.

Parfois enfin, au centre d'une couronne formée par des cellules cyanophiles, existe un amas plus ou moins abondant de substance colloïde.

Étude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation

(en collaboration avec P.-E. Launois).

Ce mémoire est basé sur l'étude de deux hypophyses recueillies dans les meilleures conditions de conservation, à l'autopsie de deux jeunes femmes mortes, l'une d'éclampsie, l'autre d'infection puerpuérale, quelques jours après l'accouchement.

Dans ces deux pièces, la portion nerveuse est beaucoup plus petite que la portion glandulaire. Celle-ci, comme c'est la règle pendant la gestation (Comte),

forme la presque totalité de l'organe; notablement hypertrophiée, elle loge le lobe nerveux dans un lit creusé aux dépens de sa face supérieure.

Le lobe nerveux semble constitué uniquement par du tissu névroglique, dans lequel on ne rencontre aucun vestige de cellules nerveuses.

Le lobe glandulaire est, comme dans l'hypophyse de la femme à l'état normal, essentiellement constitué par trois espèces de cellules, éosinophiles, cyanophiles et sidérophiles. Mais les caractères morphologiques des éléments nobles et leur mode d'association sont tout à fait particuliers.

On note tout d'abord une grande diversité dans le calibre des cordons glandulaires : les uns mesurent à peine 10 μ de large, alors que d'autres atteignent jusqu'à 200 μ. Ces cordons hypertrophiés doivent leur accroissement à l'énorme quantité de cellules sidérophiles quasi diffluentes qui les composent.

Dans les cordons glandulaires, il existe aussi de très nombreuses flaques d'une substance colloïde, dont les réactions tinctoriales sont différentes : elles sont tantôt cyanophiles, tantôt sidérophiles.

Si on cherche à coordonner les résultats que fournit l'examen de l'hypophyse à la fin de la gestation, on doit tout d'abord signaler la disproportion qui existe entre les deux lobes constitutifs de la glande, le lobe épithélial l'emportant en volume sur le lobe nerveux beaucoup plus encore qu'à l'état normal.

En comparant, d'autre part, le lobe glandulaire chez une femme grosse à celui d'une femme en dehors de la gestation, on reconnaît facilement que, dans le premier cas, la structure est tout à la fois plus régulière et plus variée. Nous disons plus régulière parce que les tubes glandulaires présentent une direction déterminée : ils convergent tous, en effet, de la périphérie vers l'intérieur de la glande. Il y a comme une systématisation en rapport avec un fonctionnement plus actif. Nous disons enfin plus variés, parce que l'aspect général est modifié par les différences extrêmes de diamètre que présente le calibre des tubes. Ces différences donnent encore l'impression d'un travail de sécrétion plus intense.

Cette impression se confirme si on tient compte des résultats que fournit une investigation plus approfondie, faite à l'aide de forts grossissements. Elle permet de mieux apprécier les caractères propres à chacune des variétés de cellules que nous avons décrites et de pressentir, sinon d'affirmer, leur rôle.

Les cellules éosinophiles, situées en bordure, peu volumineuses, privées de granulations, possédant parfois deux noyaux, peuvent être considérées comme des éléments au repos, quant au point de vue sécrétoire. Si la masse de leur protoplasma augmente, tout en se chargeant de granulations colorées en violet par l'hématéine, elles deviennent des cyanophiles. Si, d'autre part, apparaissent dans leur cytoplasme des granulations sensibles à l'action de l'hématoxyline au fer, elles constituent des cellules sidérophiles à petit noyau sombre. Le noyau, prenant sans

doute part, lui aussi, à la sécrétion, modifie son aspect et devient vésiculeux. En même temps qu'ils subissent ces changements, les éléments se trouvent repoussés vers le centre du tube, où ils achèvent leur évolution en excrétant un produit de sécrétion qu'on retrouve au milieu d'eux.

Cette évolution cellulaire, dont on retrouve les étapes à l'état normal chez l'homme ou chez la femme, semble portée à son maximum d'intensité à la fin de la gestation, de telle sorte qu'on peut conclure en disant que :

Pendant la grossesse, l'hypophyse, glande dont la sécrétion passe en partie dans les vaisseaux sanguins, est en état manifeste d'hyperfonctionnement. Cet hyperfonctionnement se traduit surtout par une augmentation de nombre et une hyperactivité fonctionnelle des cellules que nous avons dénommées sidérophiles.

Cette hypertrophie de l'hypophyse, traduisant son hyperfonction, est à rapprocher de celle que l'on observe dans la thyroïde, au cours de la gestation.

CAPSULES SURRÉNALES

Note sur la constitution du corps cellulaire des cellules dites « spongieuses » des capsules surrénales chez le cobaye et chez le chien (5).

La zone externe de la couche fasciculée des capsules surrénales du cobaye est constituée, selon Guieysse, par des cellules dites *spongiocytes* ayant un corps cytoplasmique trabéculaire (1901).

Dans les mailles délimitées par ces trabécules, Guyesse admet la présence d'un liquide autre que la graisse.

Mais par une technique appropriée, je montre que toutes ces mailles sont remplies par une graisse spéciale très facilement soluble, même après l'action de l'acide osmique. Cette graisse est élaborée par la cellule.

Ce fait est exact pour la capsule du chien. Bernard et Bigart se sont, dans la suite, ralliés à mon opinion et ont appelé cette graisse, graisse labile. Delamare l'a acceptée dans l'article « Surrénale » du *Traité d'anatomie* de Poirier. Classique actuellement.

Excrétion des capsules surrénales du cobaye dans les vaisseaux sanguins (6).

Les matériaux accumulés dans la cellule glandulaire de la corticale surrénale passent dans le sang de deux façons très différentes :

1° Par un processus mérocrine, grâce auquel le produit sécrété peut être retrouvé dans les vaisseaux sous forme de petites gouttelettes très fines accolées aux parois vasculaires. Ces gouttelettes, qui jouissent d'affinités colorantes assez

caractéristiques, se retrouvent dans les vaisseaux au point où ceux-ci sont bordés par des cellules d'affinité colorante identique à celle des gouttelettes. On peut donc admettre que ces cellules ont évacué dans les vaisseaux ces gouttelettes qui leur sont semblables. (Admis par Goormaghtigh, 1919.)

2° Par un processus holocrine, suivant lequel la cellule surrénale corticale des couches les plus centrales, surchargée de pigment, finit par disparaître, entraînée par le courant sanguin.

Avant de disparaître, il semble qu'elle s'isole au milieu d'une couronne de cellules voisines. Puis elle est peu à peu poussée vers un vaisseau et s'y désagrège.

Note sur une localisation de la lécithine dans les capsules surrénales du cobaye (7).

Au moyen de la lumière polarisée, j'ai pu montrer que la plus grande partie des gouttelettes de graisse qui occupent les trabécules des cellules de la couche fasciculée externe étaient douées de biréfringence.

Cette biréfringence se traduit, les gouttes étant sphériques, par une croix de polarisation.

Or, la croix de polarisation est un caractère optique que seuls dans les tissus animaux (Dastre) possèdent la lécithine ou l'oléate de soude.

L'analyse chimique montre, d'autre part, que la surrénale contient une grande quantité de lécithine (Alexander-Bernard et Bigart).

L'on est donc fondé à considérer comme lécithinogène la couche la plus superficielle de la surrénale.

(Conclusion erronée, l'assertion de Dastre n'étant pas exacte et les analyses chimiques sur quoi je m'étais basé ayant été faites sur le bœuf et le mouton dont les capsules sont presque dénuées de gouttelettes biréfringentes. J'ai moi-même plus loin reconnu et rectifié cette erreur, voir n° 48.)

Note sur une réaction colorante de la graisse des capsules surrénales du cobaye (9).

La graisse des capsules surrénales, que la polarisation montre être une lécithine, jouit encore d'affinités tinctoriales spéciales.

C'est ainsi qu'elle se colore en bleu noir par la méthode de l'hématoxyline au cuivre de Weigert.

Chaque goutelette forme alors une sorte de flaque plus ou moins colorée et

nette, très comparable aux vésicules colorables que Regaud a rencontrées dans l'épithélium séminal, notamment au niveau des cellules sertoliennes.

Cette réaction colorante est commune à la graisse surrénale sur toute la hauteur de la couche corticale.

Sur le pigment des capsules surrénales chez le cobaye (11).

Cette étude porte sur le pigment en granulations contenu dans les cellules de la couche la plus interne de la substance corticale (fasciculée et réticulée).

L'élément figuré coloré, grain, sphérule ou masse irrégulière, est constitué par un substratum albuminoïde imprégné d'une substance qui le colore. Cette substance peut être soit une graisse (lécithine), soit un pigment ferrique, soit un lipochrome.

Les granulations pigmentées proviennent de granulations cytoplasmiques non pigmentées beaucoup plus petites, et qui semblent tirer leur origine du noyau.

La cellule tout entière ou presque tout entière peut être envahie par les granulations pigmentées, au point d'être transformée en un « amas de pigment ». Celui-ci est constitué : *a*) par des grans de pigments proprement dits; *b*) par des sphérules un peu plus grosses; *c*) par des masses volumineuses, portions de protoplasma modifié qu'il convient, par ce fait, de séparer nettement de deux autres éléments.

Chaque amas contient, en outre, un noyau plus ou moins déformé, mais toujours intact.

Ainsi transformée, la cellule se trouve généralement entourée par ses voisines, qui affectent une disposition rayonnante. Puis peu à peu la cellule, désagrégée, tombe totalement ou en partie dans le sang. Ce passage s'effectue, d'ailleurs, avec une grande lenteur.

Divisions nucléaires et rôle germinatif de la couche glomérulaire des capsules surrénales du cobaye (12).

Un fait étant constaté, savoir, la dégénérescence pigmentée et la disparition des cellules dans les couches centrales de la corticale, il fallait trouver comment pouvait se faire le remplacement des cellules disparues.

En examinant les couches périphériques de la substance corticale, on constate qu'il y existe une véritable zone génératrice.

Dans la glomérulaire même et dans les deux ou trois premières assises cellulaires de la fasciculée graisseuse, s'observent des mitoses [1].

1. Ce fait avait déjà été signalé.

Aux confins de la glomérulaire et de la fasciculée graisseuse existent, en outre, de nombreuses cellules en voie de division directe, ainsi qu'en font foi la forme typique de leurs noyaux. Ces divisions amitosiques ne se trouvent que dans cette région et toujours beaucoup plus nombreuses que les viscères.

On peut donc conclure que, s'il y a destruction de cellules dans les couches centrales de la substance corticale, il y a genèse de cellules dans les assises périphériques de la glande. La partie la plus interne de la zone glomérulaire devient tout spécialement une zone germinative.

Et l'on doit tout naturellement déduire de ces faits qu'entre la périphérie et le centre de l'organe se produit une migration lente des éléments glandulaires, migration au cours de laquelle un seul et même élément passe par une série de phases, caractérisées chacune par un aspect et un chimisme spéciaux.

Sur le pigment des capsules surrénales (cobaye) (21).

Cette note est une réponse à un article du professeur Diamare, paru dans l'*Anatomischer Anzeiger*. Elle établit par de nouvelles préparations : 1° Que certaines des cellules de la fasciculée et de la réticulée du cobaye sont complètement transformées en amas de pigment. Ces amas de pigment sont constitués par l'agglomération dans une cellule d'un grand nombre de granulations pigmentées dont les réactions colorantes vis-à-vis du rouge neutre semblent indiquer qu'elles peuvent être rapprochées des « grains de ségrégation » de Renaut ;

2° Que les cellules surchargées de pigment peuvent être entraînées par le courant sanguin. Dans cette note j'assimile, en outre, la cellule surrénale surchargée de granulations pigmentées à une cellule d'un rein d'accumulation d'Hélix.

Graisse intra-nucléaire dans la surrénale des Mammifères (20).

Chez certains Mammifères, aussi bien jeunes qu'adultes, les noyaux des cellules de la substance corticale des surrénales peuvent présenter des enclaves graisseuses.

Ces noyaux, de forme normale, à chromatine parfaitement colorable, existant dans des cellules dont la fonction est d'élaborer de la graisse et qui ne sont nullement en dégénérescence ou en surcharge, rencontrés enfin chez des animaux sains de tout âge, sont des noyaux *normaux*.

L'existence de cette graisse dans le noyau, c'est-à-dire dans un milieu *phosphoré*, est particulièrement remarquable au niveau de cellules glandulaires dont le cytoplasma contient lui-même une lécithine, *graisse phosphorée*.

En effet, la présence d'enclaves de même nature chimique dans le noyau et dans le cytoplasma d'une cellule sécrétante semble bien une preuve tangible de la participation effective du noyau à l'acte sécrétoire.

Évolution de la corticale surrénale du cobaye avec l'âge de l'animal (23).

En examinant les capsules de cobayes mâles d'âges différents et connus on peut constater que si le jeune possède une riche couche graisseuse et presque pas do couche pigmentée, l'adulte, au contraire, possède une pigmentée généralement plus forte que la graisseuse.

Comme on ne constate jamais de figures de division dans les cellules de la couche pigmentée et que l'on en constate un grand nombre à la phériphérie de la couche graisseuse, il faut bien admettre que la couche pigmentée naît de la couche graisseuse, qui seule se régénère par naissance de nouvelles cellules.

La substance corticale surrénale du cobaye ne comporte donc en réalité *qu'une seule sorte de cellules*. Cet unique élément revêt des caractères morphologiques différents et successifs en rapport avec son cycle fonctionnel : la sécrétion d'un corps gras spécial est au début de ce cycle; la concrétion de granulations pigmentées, à la fin.

Note sur les cellules à corps sidérophiles de la capsule surrénale chez le cobaye (24).

Lorsque l'on examine à l'état frais, par dissociation dans l'humeur aqueuse, une cellule de la couche fasciculée interne ou de la couche réticulée (couche pigmentée) de la capsule surrénale du cobaye, on ne constate aucune des formations qui y ont été décrites après fixation (corps sidérophiles, filaments ergastoplasmiques, trophospongium).

Au pourtour de la cellule se trouve un cytoplasma *anhiste*, au sein duquel on ne peut voir aucun détail de structure, quelle que soit la méthode de coloration vitale ou d'éclairage employée; tandis qu'au voisinage du noyau existe un cytoplasma granuleux plus ou moins riche en enclaves graisseuses ou pigmentées.

On peut constater directement sous le microscope, ou sur des coupes provenant de fragments d'une même pièce fixés dans différents fixateurs, que ceux-ci produisent dans le cytoplasma hyalin, anhiste, de ces cellules des phénomènes de rétraction et de coagulation : ceux-ci se traduisent par l'apparition de filaments ou de fissures plus ou moins régulièrement ordonnés (voir la planche et sa légende). On peut déduire de ce fait que le cytoplasma de ces cellules est, en partie, singulièrement fluide, puisque les fixateurs les meilleurs (liquides de Bouin,

de Zenker, de Tellyesniczky) ne peuvent fixer les cellules dans leur aspect vivant. Seul l'acide osmique donne un bon résultat, s'il agit immédiatement sur la cellule.

A quelle cause est due cette consistance spéciale du cytoplasma? L'action de l'acide osmique, des colorants physiques des corps gras et de la méthode à l'hématoxyline au fer sur des coupes faites par congélation et provenant de pièces fixées au formol pur, au formol acide, au liquide de Bouin, permet de se rendre compte :

1° Que le cytoplasma hyalin, anhiste, des cellules contient un corps gras à l'état d'imprégnation ;

2° Que ce corps gras est, vraisemblablement, un acide ou un groupe d'acides de la série $C^nH^{2n}O^{2n}$ (acides gras ne réduisant pas OSO^4);

3° Que cet acide n'est pas libre : le cytoplasma est ainsi constitué par une combinaison d'acide gras et d'albumine ou *lécithalbumine*;

4° Qu'il n'est point pur, mais bien mélangé avec une substance réductrice de OSO^4, susceptible elle-même de produire la sidérophilie, substance qui pourrait être l'*adrénaline*, dont la présence a été chimiquement décelée par Dor, puis par Abelous, Soulié et Tonjean au niveau de la corticale surrénale.

On constate enfin toutes les transitions entre des cellules simplement bordées de cytoplasma fluide et d'autres complètement transformées; d'une façon générale, en outre, la coloration du corps gras d'imprégnation est d'autant plus facile et son abondance est d'autant plus grande que l'on se rapproche de la limite centrale de la corticale.

Il semble donc que la fluidification du cytoplasma des cellules soit le terme d'une évolution spéciale, évolution parallèle à l'évolution pigmentaire.

Critique de certains prétendus « fixateurs » qui produisent des artefacts (canalicules de Holmgren).

Sur la couche germinative de la corticale des surrénales chez le cobaye (25).

Cette note insiste sur l'existence de nombreuses figures de divisions amitosiques *exclusivement* à la périphérie de la glande, divisions amitosiques qui doivent faire placer à ce niveau la couche génératrice d'où découlent toutes formes cellulaires de la corticale, étant admise la notion de l'unité de la cellule corticale surrénale.

Sur la présence de cristaux de pigment dans la surrénale chez le cobaye, le cheval et la vache (29).

Dans les capsules de femelles ayant eu de nombreuses grossesses; dans les capsules saines de mâles ayant été traités pendant longtemps par un sérum anti-

tuberculeux; dans les capsules d'individus âgés, j'ai trouvé dans les couches les plus centrales de la zone pigmentée des cristaux aciculaires de pigment.

Ceux-ci m'ont paru représenter une charge maxima de la cellule en pigment. Ces cristaux constituent un caractère qui permet une fois de plus de rapprocher la cellule du corps jaune et la cellule interstitielle de testicule de la cellule surrénale. On peut faire de ces trois éléments des sortes de cellules excrétrices, homologues des cellules de Leydig ou des cellules des reins d'accumulation.

Importance fonctionnelle du pigment de la surrénale (30).

La couche pigmentée de la surrénale du cobaye augmente d'importance au fur et à mesure que l'animal vieillit; les capsules d'animaux surmenés par des grossesses successives ou chroniquement intoxiqués présentent une telle quantité de pigment que celui-ci peut prendre l'aspect de cristaux dans la cellule; enfin, dans certains cas de capsulectomie unilatérale (3 cas), la capsule laissée en place contient moins de graisse et plus de cellules à formations osmo-sidérophiles, c'est-à-dire cellules précédant le stade pigmenté.

De ces faits, il semble résulter que l'hyperpigmentation est un signe d'hyperépinéphrie avec lequel coïncide aussi la diminution de la graisse. (Caractères retrouvés dans les capsules humaines par Goormaghtigh 1919.)

Lutéine et pigment surrénal du cobaye (38).

Les granulations pigmentaires de la surrénale du cobaye et du corps jaune du même animal ont la même constitution, savoir : un substratum albuminoïde étroitement uni à un corps gras quasi indélébile.

On peut donc établir un rapprochement entre les deux pigments et les organes qui les contiennent.

La méthode des mitochondries de Benda appliquée à la surrénale corticale du cobaye (41).

Cette méthode qui est susceptible *in vitro* de colorer des acides gras hydrolysés démontre l'existence dans la surrénale de cellules dont le cytoplasma contient de tels acides.

En outre elle montre que, dans cet objet, l'ergatoplasma et la substance mitochondriale ne font qu'un : simplification des notions cytologiques.

Les mitochondries de la surrénale (substance corticale, cobaye) (42).

Description systématique du chondriome de la cellule corticale. La connaissance de l'évolution de ce chondriome conduit à admettre qu'il y a dans la corticale, outre l'élaboration de cholestérine et de pigment, un troisième mode d'activité sécrétoire due à la transformation des mitochondries dont la substance lipoïde accrue et sans doute transformée vient à imprégner le cytoplasma tout entier (cellules sidérophiles). L'importance de ces cellules dans le fonctionnement de la glande a été confirmé par Goormaghtigh pour la surrénale humaine (1919).

Les mitochondries surrénales (substance médullaire) (43).

Description du chondriome de la cellule chromaffine. La granulation adrénalogène aurait comme origine une mitochondrie, ce qui rentre dans la notion généralement admise depuis pour toute sécrétion.

Sur l'existence de graisses antitoxiques (44).

Me basant sur les caractères physiques et chimiques que le microscope nous permet de constater au niveau des diverses enclaves graisseuses des cellules de toutes sortes, je groupe les corps gras des tissus en deux grandes catégories. L'une comprenant les lipoïdes que l'on rencontre dans la corticale surrénale, le rein, les glandes interstitielles, le corps jaune (lécithines, lécithalbumines ou mélanges cholestériques), semblent jouer un rôle antitoxique vis-à-vis des toxines endogènes ou exogènes. Hypothèse d'une fonction antitoxique du corps jaune (1904).

Un processus de sécrétion interne dans la corticale surrénale (46).

L'évolution des mitochondries de la cellule corticale qui amène une substance dérivée d'elles à envahir la totalité du cytoplasma, évolution déjà décrite précédemment, se retrouve chez diverses classes de Vertébrés et semble ainsi un processus général.

Les cellules fluidifiées par ce processus disparaissent du parenchyme. Évidemment les produits de leur transformation sont résorbés par les vaisseaux circonvoisins.

Note sur la capsule surrénale du mouton. Considérations histophysiologiques (49).

La capsule surrénale corticale du mouton est à peu près complètement dénuée de grains corticaux biréfringents. Elle contient pourtant beaucoup de lécithine

(Bernard et Bigart). **Les grains corticaux présentent la réaction de Salkowsky, caractéristique de la cholestérine,** mais l'absence d'analyse chimique du cortex ne permet pas d'affirmer absolument leur nature. (J'ignorais encore le travail de Kawamura paru quelques mois auparavant en Allemagne et où la preuve chimique réclamée par moi était faite.)

La cellule corticale surrénale peut donc accomplir son travail sans être bourrée de grains cholestériques. Par contre les transformations de mitochondries et leur évolution en un lipoïde imprégnant tout le cytoplasma, décrit par moi antérieurement, se retrouve chez le mouton.

Le pigment sous forme figurée fait défaut.

A propos de la note de A. Sezary sur la surrénalité scléreuse avec adénome (48).

L'hypoépinéphrie ne doit pas être caractérisée uniquement par l'absence d'enclaves grasses comme le voudrait Sezary. L'abondance du pigment, le travail mitochondrial doivent eux aussi être pris en considération comme signes sur quoi baser un diagnostic d'hypo ou d'hyperépinéphrie.

Mode de formation du pigment figuré dans la corticale surrénale (51).

Le pigment figuré contenu dans la surrénale sous forme de grains, amas ou cristaux, est dû à l'activité des mitochondries. Celles-ci peuvent se colorer et devenir de fines granulations de pigment, ou bien elles se transforment par hypertrophie en plastes volumineux au centre desquels apparaît le grain de pigment[1] ou à la périphérie desquels un cristal tangent se forme. Tels les processus produisant chez les végétaux l'amidon ou la chlorophylle.

Contribution à la microchimie des surrénales. Recherches sur les surrénales du cheval (53).

Parmi les surrénales du cheval, les unes contiennent peu d'enclaves grasses et beaucoup de mitochondries; les autres, beaucoup d'enclaves grasses et peu de mitochondries.

L'analyse chimique décèle de grandes quantités de cholestérine dans les surrénales dites « grasses » (confirmant mon hypothèse antérieure et le travail de Kawamura) et de grandes quantités de phosphore dans les surrénales riches en mitochondries.

1. Admis par Goormaghtigh (1923).

Contribution à la microchimie des surrénales. Recherches sur les surrénales du mouton (54).

Les cellules surrénales corticales du mouton sont dénuées presque complètement d'enclaves grasses et, partant, pauvres en cholestérine. Elles sont pourvues d'un chondriome très abondant : parallèlement l'analyse chimique décèle beaucoup de phosphore. Il semble bien établi que les mitochondries soient des complexes albumine plus acide gras, phosphatides et peut-être aussi cholestérine (au niveau du cortex surrénal tout au moins).

Un cas d'absence d'enclaves lipo-cholestériques dans la surrénale humaine (chorée de Huntington) (55).

Au cours de cette chorée, l'incessant fonctionnement du système musculaire en provoquant une quantité anormale de toxines a entraîné l'épuisement des réserves cholestériques de la corticale chargée de les neutraliser. L'absence d'enclaves biréfringentes devient le signe d'un hyperfonctionnement de la glande; l'augmentation de ces enclaves ne traduirait qu'une augmentation du travail sécréteur cellulaire (Secernire : choisir).

La corticale surrénale du chien (56).

Description systématique de la capsule dont l'architecture et la cytologie ne diffère pas essentiellement de celles des autres Mammifères.

Pourtant on observe dans la zone juxtamédullaire de fortes travées conjonctives enserrant les cellules, chargées de graisses pigmentées, plus petites que dans les autres zones. Il y a là un processus spécial de destruction cellulaire.

Action des Rayons X sur la corticale surrénale (57).

Lésions maxima au niveau des cellules les plus évoluées, c'est-à-dire dans la fasciculée et la réticulée.

Les cellules de la couche glomérulaire ont évolué vers le type spongiocyte de la fasciculée.

Processus cytologiques de la sécrétion dans la médullaire surrénale examinés sur pièces fraîches et sur pièces d'autopsie (62).

Analyse des phases sécrétoires de la cellule chromaffine : mitochondries, plastres élaborateurs ; accumulation de la sécrétion.

De ces phases, la dernière seule est reconnaissable sur les pièces d'autopsie parce qu'elle donne à la cellule qui excrète un aspect *comprimé* par les éléments voisins.

Sur des signes aussi minimes, il est bien difficile de baser un diagnostic d'hyper ou d'hypofonctionnement des médullaires surrénales recueillies à l'autopsie.

Disparition des enclaves de cholestérine de la surrénale au cours de la tétanisation faradique ou strychnique (64).

L'intoxication par la strychnine fait disparaître les enclaves grasses de la capsule des grenouilles. Mais la faradisation peut à elle seule produire le même résultat. La *contraction musculaire* commune, conséquence des deux procédés expérimentaux mis en œuvre est donc une raison suffisante de la consommation des enclaves cholestériques.

La faradisation du lapin procure des résultats identiques.

Le fonctionnement normal (neutralisation des toxines du métabolisme musculaire) du cortex surrénal *tend* donc à amener la disparition des enclaves cholestériques surrénales, conclusion tout à fait conforme à mes précédentes notes purement histologiques, contraire à l'opinion de tous les auteurs antérieurs à Chauffard, mais admise aujourd'hui (Goormaghtigh, 1919).

Structure des surrénales accessoires en état de suppléance fonctionnelle (65).

Les surrénales accessoires de lapin, laissées en place après destruction des capsules principales, contiennent peu de lipoïdes cholestériques et des traces de pigment.

La diminution du lipoïde cholestérique, dans ce cas, cadre exactement avec le résultat fourni par les expériences de faradisation, par la chorée de Huntington et confirme mes notes les plus anciennes sur les signes d'hyperépinéphrie.

Structure des surrénales accessoires chez le lapin (66).

Ces surrénales accessoires ne sont que des corticales avec la structure type de la corticale principale chez le lapin, glomérulaire pauvre en enclaves lipoïdes; fasciculée et réticulée presque exclusivement constituée par des cellules à enclaves lipo-cholestériques. Pas de pigment.

Sur la corticale surrénale des Téléostéens, 1re note (67).

Ni les corps de Stannius, qui pour Pettit représentent la corticale surrénale des Téléostéens, ni les corps interrénaux antérieurs de Giacomini, ne contiennent d'enclaves cholestériques; ils sont microscopiquement et chimiquement dénués de cholestérine. Ils ne sont pas pigmentés. Les corps de Giacomini, par contre, élaborent un complexe phosphatide albumine, par le même travail évolutif des mitochondries que j'ai décrit chez les Mammifères.

Le corps interrénal antérieur peut donc être homologué à la corticale surrénale des Mammifères, mais en se basant uniquement sur le processus de lyse mitochondriale et cellulaire décrit par moi.

Du rôle de la corticale surrénale dans l'immunité (70).

Expérience pratiquée en provoquant une réaction de défense chez le lapin immunisé contre un bacille donné (Eberth).

Le processus d'immunisation fait disparaître tout d'abord la réserve de cholestérine accumulée dans le cortex surrénal.

Excrétion de cholestérine dans le sang par les cellules du cortex surrénal (71).

Porak et Quinquaud ont montré que sous l'influence d'injections intra-veineuses de saponine, la teneur en cholestérine du sang de la circulation générale baissait tandis que celle du sang de la veine surrénale augmentait. L'examen histologique des capsules de chiens et de lapins mis ainsi en expérience montre une diminution accentuée des enclaves lipo-cholestériques, et une augmentation du processus de fragmentation des cellules chargées d'un complexe albumine-phosphatide.

Vue d'ensemble.

Les recherches dont on vient de lire le résumé permettent de comprendre l'histo-physiologie de la surrénale, c'est-à-dire le rôle joué par les cellules de cet organe au double point de vue fonction hypertensive et fonction antitosique.

Il n'y a point de doute que la *fonction hypertensive* ne réside dans la substance médullaire dont les cellules sont bourrées de granulations sur lesquelles se manifestent des réactions spécifiques de l'adrénaline (**12-13-14**).

Les réactions colorantes de certaines cellules du cortex que j'ai appelées « osmiophiles » ouvrent en outre la porte à une hypothèse d'après laquelle ces cellules sécréteraient une prosubstance aux dépens de quoi les cellules médullaires élaboreraient l'adrénaline.

Quant au *rôle antitoxique* joué par le cortex surrénal, on en peut constater le mécanisme dans trois processus dont les manifestations coexistent côte à côte. Mes recherches démontrent, en effet, que la cellule du cortex qui est originellement *une*, arrive par des phases diverses à trois états terminaux :

1° cellule à enclaves lipo-cholestériquss ;
2° cellule à pigment ;
3° cellule à phosphatide.

Le premier et le troisième précèdent une phase d'excrétion endocrine.

Ces trois états terminaux se retrouvent chez tous les Vertébrés, sauf chez les Téléostéens, où le troisième, cellule à phosphatide, existe, semble-t-il, seul.

Mes recherches peuvent donc aboutir à une sorte de schématisation du fonctionnement du cortex surrénal, dont je vais donner ici l'exposé d'ensemble.

On peut distinguer dans le cortex un **cycle de la cholestérine**, un **cycle du pigment**, un **cycle des phosphatides.**

A. — *Cycle de la cholestérine.*

Les premiers histologiques qui étudièrent les capsules surrénales y reconnurent la présence de gouttelettes grasses. En France, je fis la première description complète et systématique de ces enclaves. J'étudiai leurs caractères physiques et chimiques. Les analyses chimiques connues en 1902 me donnèrent à penser que ces enclaves étaient constituées par de la lécithine. Mais la constatation d'une réaction chimique très spécifique (coloration rouge brun par l'acide sulfurique anhydre à chaud) dite réaction de Salkowsky, **me convainquit plus tard que ces gouttes devaient contenir de la cholestérine** et j'en émis l'hypothèse (février 1912).

Par ses travaux parallèles aux miens et que j'ignorais alors, appuyés sur l'analyse chimique *in vitro*, Kawamura était arrivé en 1911 à la même hypothèse. Cette hypothèse a été confirmée par les recherches de Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, de Mayer, Schæffer et Mulon, etc., et doit être, à l'heure actuelle, considérée comme définitivement démontrée. **Lss « grains oorticaux » surrénaux sont des mélanges cholestériques.**

Chaque enclave cholestérique a comme origine une *mitochondrie*, c'est-à-dire une sphère — plus petite que 1 μ d'une substance lipo-protéique. Les enclaves cholestériques ont donc une origine endocellulaire et mitochondriale ainsi que

Da Costa l'a avancé —; ce mode de genèse leur est d'ailleurs commun avec les enclaves de graisse neutre des cellules adipeuses et avec bien d'autres sécrétions.

Si l'on observe dans le détail la naissance de ces enclaves, on constate que la cholestérine apparaît tout d'abord au centre des mitochondries et s'y accumule peu à peu, mais de telle sorte que l'enclave cholestérique « adulte » comporte encore une coque lipoïde pauvre en cholestérine et un noyau qui en est au contraire très riche. On peut ainsi, d'après cette structure, penser que chaque gouttelette grasse représente une sorte de réserve de cholestérine entourée par une zone d'échanges.

En dehors des périodes d'hyperfonctionnement normal ou provoqué, cette élaboration se passe, chez l'adulte surtout, dans la zone glomérulaire. Il y a sur ce point des différences selon les espèces animales; mais, d'une façon générale et chez l'homme, en particulier, la zone glomérulaire est formée de cellules riches en mitochondries jeunes et pauvres en enclaves; elle doit être considérée comme une réserve d'éléments aux dépens de laquelle s'organise la zone fasciculée — immédiatement interne par rapport à la zone glomérulaire — et constituée, en majorité, par des « spongiocytes », cellules riches ou enclaves cholestériques. Cette conception du rôle de la *zone glomérulaire*, couche génératrice et de réserve, émise tout d'abord par Gottschau, puis délaissée, je l'ai remise en vigueur en l'étayant de données cytologiques précises; elle a été admise par un certain nombre d'auteurs (Soulié, Kolmer, Watrin).

Da Costa a voulu situer la zone génératrice dans la région moyenne du cortex; mais ces observations, faites chez l'embryon où toutes les cellules du cortex sont jeunes et au début de leur spécialisation, ne peuvent infirmer les faits résultant de l'observation chez l'adulte où les cellules définitivement *spécialisées* forment des couches distinctes.

Si la genèse de ces enclaves de cholestérine présente quelque intérêt, bien plus intéressante certes est la recherche du rôle qu'elles jouent dans l'organisme. Les fonctions remplies par la cholestérine sur lesquelles les travaux d'Aschoff ont tout d'abord attiré l'attention sont passées au premier rang des problèmes physiologiques avec les recherches de Mayer et Schæffer et celles de Chauffard, Guy Laroche et Grigaut. L'étude histologique ne peut pas, à elle seule, résoudre ces problèmes, mais du moins peut-elle montrer les voies dans lesquelles le physiologiste et le chimiste doivent s'engager.

Les recherches cytologiques et histo-chimiques, que j'ai poursuivies chez les Vertébrés de toutes classes, ont abouti aux résultats suivants touchant le sort des enclaves cholestériques.

La pigmentation des enclaves cholestériques.

Un premier fait est la pigmentation des enclaves de cholestérine. Par exemple, on sait que les capsules surrénales des Batraciens sont de couleur jaune orangé;

il est aisé de constater que cette couleur est due à la présence, dans les cellules de la glande, d'enclaves grasses naturellement colorées en jaune verdâtre, contenant même parfois en suspension de très petits cristaux pigmentés. Or, ces enclaves grasses présentent la réaction de Salkowsky; elles sont donc formées d'un mélange cholestérique pigmenté.

Autre exemple : la surrénale du poulet, à la naissance, est presque blanc pur; à un an elle est jaune et cette couleur s'accentue avec l'âge. On peut constater que la teinte macroscopique est due à une coloration de plus en plus marquée des enclaves grasses des cellules dites « corticales » de la capsule de ces oiseaux. Ces enclaves présentent d'autre part la réaction de Salkowsky.

Enfin, chez les Mammifères, très nombreuses et variées sont les espèces où se peuvent déceler des gouttes de graisse colorée dans le cortex surrénal : cheval, hérisson, chien, chat, cobaye, homme, etc. Une observation attentive permet de constater que ces enclaves colorées présentent aussi la réaction de Salkowsky. Chez certaines espèces, on peut en outre suivre la coloration graduellement accentuée des enclaves cholestériques au cours de la vie : c'est le cas du lapin. Chez les individus jeunes de cette espèce couramment en usage dans les laboratoires, le cortex surrénal n'est pas pigmenté : il est constitué sur toute sa hauteur — sauf dans la zone glomérulée — par des spongiocytes à enclaves incolores. Or chez les individus de deux, trois, quatre ans, la zone fasciculée profonde et la zone réticulée se pigmentent de façon visible à l'œil nu. Au microscope on y constate la présence d'enclaves grasses, souvent volumineuses, nettement jaunes et donnant la réaction de Salkowsky.

C'est une notion admise par certains auteurs que le pigment surrénal augmente avec l'âge; les exemples que je viens de donner établissent que la cholestérine joue un rôle certain dans le processus d'accumulation de co pigment, processus de *pigmentopexie* qui se manifeste au niveau du cortex surrénal (comme d'ailleurs au niveau du corps jaune et des glandes interstitielles ovarienne ou testiculaire).

Cette pigmentation des enclaves cholestériques est-elle due à une transformation de leur substance, à une modification de leur nature chimique, ou à une adjonction d'un pigment d'origine extrinsèque? C'est à la chimie de répondre. Le microscope peut seulement montrer que certaines des enclaves grasses déjà fortement pigmentées conservent encore des caractères de cholestérine; ainsi elles perdent leur biréfringence mais présentent toujours la réaction do Salkowsky. Ceci pourrait laisser croire que la pigmentation est seulement uno transformation do l'enclave cholestérique, par exemple une oxydation sous l'influence d'un ferment. D'autres faits, par contre, nous le verrons plus loin, plaident dans un autre sens.

2° Les enclaves de cholestérine disparaissent de la glande où elles ont été

élaborées. — Ce fait que Chuffard et ses élèves ont admis à la suite de leurs recherches chimiques et cliniques, est *constatable histologiquement*; la cholestérine, accumulée sous forme d'enclaves complexes dans la cellule corticale, quitte cette cellule et passe dans le courant circulatoire à un moment donné.

Cette excrétion de cholestérine dans les vaisseaux sanguins s'effectue dans des circonstances et par des processus différents; elle est directement constatable par le microscope seul (excrétion holocrine) ou bien elle exige, pour être établie avec certitude, le concours de la chimie (excrétion mérocrine).

1° *Mode d'excrétion holocrine de la cholestérine surrénale.* — Gottschau en malaxant une surrénale de lapin obtenait dans la veine surrénale un sang contenant des cellules ou des débris de cellules. Ce procédé brutal a été justement reproché à son auteur; il ne fait pourtant qu'exagérer un processus naturel, ainsi que je l'ai montré avant. On observe en outre que les cellules de la zone réticulée de tous les Mammifères en général sont toujours plus petites que les cellules de la zone fasciculée. La raison de cette différence de taille peut s'expliquer ainsi : la zone réticulée est constituée par des cellules de la zone fasciculée, modifiées; cette modification consisterait en l'abandon par la cellule fasciculée d'une partie plus ou moins importante de son corps cellulaire.

Or, ce processus d'excrétion cellulaire qui rappellerait celui de la glande mammaire se manifeste en effet dans le cortex surrénal, 1° par la présence dans les vaisseaux de petites sphères alvéolaires contenant des enclaves grasses, 2° par la présence dans les cordons de la fasciculée ou de la réticulée de cellules déjà fragmentées. Chez le lapin, par exemple, où pourtant ce processus est peu visible. Celles-ci apparaissent comme un amas de deux ou trois petites sphères alvéolaires à travées sidérophiles groupées autour d'un petit corps protoplasmique alvéolaire lui aussi et contenant le noyau : au niveau de ces cellules fragmentées des hémorragies intraparenchymateuses se font et les petites sphères passent dans les vaisseaux où on les retrouve. Ces faits s'observent sur des pièces recueillies et fixées avec tout le soin possible non seulement chez le lapin, mais encore chez le chien, etc.

Ce processus « d'excrétion holocrine » est très discret chez l'animal normal, il ne semble peut-être pas se produire chez toutes les espèces. Lorsqu'on le constate ce n'est pourtant ni un hasard, ni une lésion, *car on peut le rendre beaucoup plus manifeste par l'expérimentation.* C'est ainsi qu'il devient absolument évident dans les capsules vicariantes, dans les capsules de grenouilles tétanisées par courant faradique, de lapins immunisés contre l'Eberth, de chiens ayant reçu des injections non mortelles de digitaline, de chiens et de lapins ayant reçu des injections de saponine, etc.[1].

1. (*Inédit*). Chez les Poissons, j'ai pu constater le déversement direct du contenu d'une cellule à enclaves

2° Mode *d'Excrétion mérocrine* de la cholestérine surrénale.

Dans ce mode d'excrétion nous ne pouvons pas voir le passage de l'enclave cholestérique hors de la cellule; pas plus que l'on ne peut voir le passage hors de la cellule pancréatique de la substance zymogène. L'examen d'un spongiocyte ne montre jamais qu'une image statique qui ne renseigne pas sur le sort des enclaves qu'il contient.

Pour prendre notion de l'*excrétion mérocrine* qui doit s'effectuer de manière continue dans le cortex, il faut :

1° Connaître qu'il y a une *évolution* de la cellule surrénale et notamment du spongiocyte, en connaître les phases;

2° *Provoquer et exagérer* cette évolution par l'expérience. a) *Évolution de la cellule corticale surrénale.* — Chez presque tous les Mammifères il y dans le cortex trois types principaux de cellules : 1° des cellules petites, à noyaux irréguliers parfois en amitose; à cytoplasma pauvre en enclaves grasses, et riches en mitochondries jeunes (chondriocontes); 2° des cellules plus volumineuses, chargées d'enclaves grasses : les *spongiocytes* ou *cellules grasses*; 3° des cellules généralement moins volumineuses, ne contenant que peu ou pas d'enclaves grasses, riches en mitochondries évoluées, en plastes, en grains de pigment : les *cellules maigres*, parfois aussi cellules à pigment.

Les cellules du premier type cantonnées dans la zone glomérulaire sont des éléments de réserve.

Les cellules grasses forment une couche immédiatement en dedans de la zone glomérulaire. Cette couche est considérée comme étant en pleine activité : c'est à mes yeux surtout une réserve.

Les cellules maigres forment une couche encore plus profonde, s'étendant jusqu'à la substance médullaire. Cette disposition concentrique des trois types cellulaires principaux est, on le sait, extrêmement nette chez le cobaye; elle l'est aussi chez l'homme *sain*.

Or, chez le cobaye, il est manifeste que la zone de cellules maigres (qui sont aussi pigmentées chez cet animal) se développe graduellement au fur et à mesure que l'individu avance en âge. Elle apparaît et s'étend dans la profondeur du cortex en un point où tout d'abord existent uniquement des cellules grasses. Et son accroissement s'effectue *sans que jamais on puisse constater une figure de division dans une cellule maigre*. Donc, dans le cortex du cobaye la cellule maigre provient par transformation (métaplasie) de la cellule grasse.

Comment se fait cette transformation ? Deux hypothèses *a priori* : ou bien les

dans un vaisseau sanguin. Le même fait peut se produire à un certain moment de la vie embryonnaire ou fœtale chez les Mammifères. Chez les Reptiles (Gecko) j'ai observé l'irruption du sang à l'intérieur des cordons de cellules à enclaves cholestériques, de telle sorte que graisse et hématies étaient intimement confondues.

enclaves grasses se « résorbent » dans le protoplasma, ou bien elles sont excrétées hors de la cellule. Or, les analyses chimiques que Mayer et Schæffer ont eu l'obligeance de faire sur ma prière, ont montré que les zones maigres contiennent — chez tous les animaux et en particulier chez le cobaye — de 9 à 12 fois moins de cholestérine que les zones grasses. Donc, chez le cobaye, dans la zone intermédiaire aux zones grasse et maigre (pigmentée), il n'y a pas une résorbtion mais bien une excrétion de cholestérine qui précisément transforme la cellule grasse en cellule maigre. Cette excrétion de type mérocrine se fait sans que la substance excrétée puisse se voir tandis qu'elle sort de la cellule.

On peut soupçonner seulement que l'enclave avant sa disparition passe par un état spécial qui est peut-être la « graisse indélébile » de Bernard et Bigart. L'expérimentation exagère et rend d'ailleurs manifeste cet excrétion cholestérique.

Chez l'homme, les choses se passent de la même façon puisque l'on trouve les mêmes types essentiels de cellules, savoir : cellule à graisse labile, cellule à graisse indélébile, cellule maigre plus ou moins pigmentée. Mais je n'ai pu suivre rigoureusement la marche du processus car les pièces normales et fraîches, aux différents âges de la vie sont longues à récolter, ce qu'a fait récemment Goormaghtigh. La cellule pigmentée elle-même, tout comme la cellule grasse, peut chez certaines espèces, au cours de son évolution, restituer à l'organisme la cholestérine qu'elle contient tout d'abord. En effet, le « grain de pigment » — dans la surrénale comme dans le corps jaune vrai ou faux — qui reconnaît plusieurs origines a, entre autres, celle-ci : une enclave de cholestérine se pigmente de plus en plus en même temps qu'elle perd peu à peu ses caractères de cholestérine puis de graisse. Il y avait au début dans la cellule lipoïde cholestérique, il ne reste plus, à la fin, que pigment sans trace décelable de corps gras ou de cholestérine. Celle-ci qui semblait tout d'abord avoir servi à l'adsorption d'une substance pigmentante a été reprise par l'organisme. Ces faits peuvent être constatés chez le cobaye, le hérisson, l'homme, dans la surrénale et, au niveau du corps jaune du chien, du cobaye, dans les corps jaunes d'atrésie de la femme. Chez le chat, le lapin, on constate un même résultat amené par des processus légèrement différents.

Ainsi la connaissance des phases de l'évolution normale de la cellule du cortex surrénale conduit à cette notion **qu'il y a excrétion continue de cholestérine par la glande**.

Mais on peut rendre encore plus manifeste cette excrétion en la provoquant et l'exagérant expérimentalement.

C'est ainsi que dans un grand nombre d'états pathologiques ou expérimentaux, des chercheurs, maintenant très nombreux, avaient constaté que le lipoïde surrénal diminuait. C'est le cas, par exemple, dans les infections, les intoxications

par des toxines microbiennes, des toxines cestodiques (Roger et Charrin, Oppenheim, Bernard et Bigart, Bogomolez, Bedson, Porak, etc.). Depuis Bernard et Bigart, cette diminution était considérée comme un signe d'hypoépinéphrie, c'est-à-dire d'hypofonctionnement glandulaire. Il faut préciser : la glande privée de ses enclaves cholestériques est peut-être en hypofonctionnement momentané, mais cet état prouve qu'elle vient de fonctionner au maximum jusqu'à épuisement de ses réserves.

C'est du moins la conclusion d'un certain nombre d'expérience que j'ai entreprises ; cette disparition des enclaves ne doit pas être considérée comme une *lésion* mais bien comme une phase normale, quoique exagérée, du fonctionnement. Ces expériences peuvent se ranger en plusieurs séries.

Expérimentation. — Tout d'abord, dans certains cas de destruction presque totale des surrénales n'ayant pas entraîné la mort, nous avons constaté avec Porak que des capsules accessoires étaient formées de cellules *maigres*, alors qu'à l'état normal elles sont constituées par des cellules à enclaves cholestériques. Dans ces cas, il est évident que ce ne peut être que l'entrée en fonction du tissu cortical supplémentaire par suite de la disparition du tissu cortical principal qui a amené l'amaigrissement des cellules. Or, quoique ayant perdu leurs enclaves cholestériques les surrénales corticales supplémentaires n'étaient pas insuffisantes, puisque les animaux vivaient normalement.

Dans un autre ordre d'idées, partant de la donnée physiologique selon laquelle la corticale joue un rôle dans la transformation des produits de désassimilation du muscle et m'appuyant sur une constatation anatomo-pathologique (absence de cholestérine dans la corticale d'une chorée de Hutchinson), j'ai tétanisé des grenouilles et des lapins par un courant faradique prolongé. Toujours j'ai constaté une diminution plus ou moins considérable du lipoïde allant de pair avec une diminution de la réaction du cholestérol. Les animaux tués au moment du plein de l'expérience pouvaient avoir des surrénales complètement privées d'enclaves cholestériques, ceux qu'on laissait survivre quelque temps présentaient de nouveau des capsules normales.

Dans un troisième ordre de faits, j'avais observé voici longtemps, mais sans le publier, sur des cobayes traités ou immunisés contre la tuberculose par Lannelongue, Achard et Gaillard, que leurs capsules contenaient moins d'enclaves cholestériques que des capsules normales. J'ai montré, avec Porak, que chez les lapins immunisés contre l'Eberth au moment où l'organisme entre en défense contre le bacille, les enclaves cholestériques tendent à disparaître du cortex surrénal.

Enfin l'examen de 18 capsules en état de vicariance après capsulectomie unilatérale chez le cobaye (mémoire actuellement sous presse) m'a montré que les cellules étaient toujours « amaigries » lors de l'hyperfonctionnement vicariant.

Dans tous ces cas, il était infiniment probable que les enclaves cholestériques disparues du cortex étaient passées dans le sang. Cette hypothèse était d'autant plus vraisemblable que les analyses de Mayer et Schæffer indiquaient une très faible teneur en cholestérine des cellules amaigries du cortex du cobaye. Mais il n'était pas superflu d'avoir la preuve directe du phénomène.

Pour cela on pouvait employer deux moyens : rechercher les modifications des propriétés du sérum liées à sa teneur en cholestérine; ou bien faire le dosage direct de cette teneur dans le sérum de la veine surrénale, et dans les deux cas pratiquer parallèlement l'examen du cortex surrénal.

La première méthode a été suivie par Wacker et Hueck, puis par Porak et moi-même; la seconde par Porak et Quinquaud.

Wacker et Hueck ont constaté que, sous l'influence d'injections intra-veineuses de saponine (qui précipite la cholestérine du sérum), le pouvoir anti-hémolytique de ce sérum s'abaisse et, en même temps, la quantité de graisse biréfringente du cortex surrénal diminue. On peut interpréter cette expérience ainsi : la surrénale envoie dans le sang ses réserves de cholestérine pour remédier à la destruction de cette substance par la saponine. Porak et moi-même avons observé un fait du même ordre : au moment de la crise de défense d'un animal immunisé, le pouvoir agglutinant de son sérum s'accroît tandis que diminue la quantité du lipoïde surrénal. Ici encore on peut supposer que l'accroissement du pouvoir agglutinant est dû à l'excrétion, dans le sang, du lipoïde surrénal.

Avec Porak enfin j'ai donné la preuve directe du passage de la cholestérine corticale dans le sérum. Porak et Quinquaud ont commencé par montrer que lors des injections de saponine dans le sang, la quantité de cholestérine du sérum baissait dans le sang de la circulation générale, tandis qu'en même temps elle augmentait du simple au double dans le sérum de la veine surrénale. Et je trouvais que les capsules de ces animaux recueillies au moment de cette augmentation était toujours appauvries en enclaves cholestériques.

De tout ce que j'ai publié touchant le lipoïde cholestérique surrénal, il résulte que la cellule du cortex, comme toute cellule glandulaire, passe par une série de stades : stade mitochondrial de la sécrétion; stade d'accumulation de la cholestérine; puis, à partir de ce point, deux voies possibles : 1° **stade de pigmentation de la cholestérine** et stade d'excrétion cholestérique, le pigment demeurant ou bien 2° directement, **stade d'excrétion avant pigmentation**. Chacun de ces stades indique une phase du travail cellulaire, mais aucun à lui seul ne saurait montrer que la glande est au-dessous de sa fonction.

Ainsi : une glande est-elle presque exclusivement constituée par des cellules maigres? Ce seul caractère ne peut suffire à faire dire qu'elle est en hypoépinéphrie : cela indique seulement qu'elle a laissé dans la circulation toutes ses

réserves de cholestérine, qu'elle a fonctionné au maximum, au cours d'une crise aiguë par exemple. Mais au même moment, la glomérulaire et la fasciculée externe peuvent être le siège d'un travail mitochondrial de régénération, d'ailleurs impossible à constater chez l'homme, à l'autopsie.

Voici, d'autre part, une corticale hypertrophiée et constituée exclusivement par des spongiocytes : une corticale adénomateuse. Elle n'est pas, pour cela, forcément en hyperfonction. On ne peut dire qu'une chose : ses cellules sont toutes au stade d'accumulation de la cholestérine. Dans l'aspect microscopique aucun signe ne nous indique certainement qu'il y ait des échanges entre la cholestérine accumulée et le sang (sauf si cette cholestérine est pigmentée). Mais si ce n'est pas le cas, nous sommes en droit cytologiquement de considérer les cellules grasses d'une surrénale adénomateuse comme étant *arrêtées* à l'un des stades de leur évolution normale.

Chez l'animal, on peut observer dans les cas d'épuisement des caractères cytologiques fins, — par exemple, l'augmentation des mitochondries en balancement avec la diminution de la graisse — indiquant que la régénération des enclaves cholestériques est en marche. Chez l'homme, il en serait de même, vraisemblablement, mais les pièces recueillies à l'autopsie ne permettent aucun examen cytologique précis.

De telle sorte que l'histologie se trouve ici en défaut et qu'elle doit nécessairement s'associer à la chimie, sur pièces d'autopsie. La notion d'hyper ou d'hypofonctionnement ne peut être caractérisée seulement par un ensemble de signes morphologiques. Elle doit, à mon avis, sortir de la comparaison de quatre ordres de faits : 1° Renseignements cliniques; 2° Examen chimique et physique du sang; 3° Examen chimique et physique de la capsule; 4° Examen microscopique du cortex.

Je pourrais résumer les lignes ci-dessus en ces termes :

1° *En se pigmentant, les enclaves de cholestérine — dans l'hypothèse que le pigment est un excrétum — agissent comme adsorpteurs de corps toxiques. Et par cette* **pigmentopexie,** *la corticale surrénale fonctionne comme un rein d'accumulation, organe épurateur de type ancestral.*

2° *En outre, ces enclaves représentent une* **réserve de cholestérine** *que l'organisme utilise vraisemblablement de façon permanente et qu'il peut même épuiser dans les moments de crise.*

La cholestérine sécrétée par la cellule surrénale passe donc dans le courant sanguin : il y a **cholestérendocrinie.**

3° D'une façon générale, l'examen chimique du sang surrénal et celui de la surrénale doivent être faits parallèlement à l'examen microscopique pour établir l'état fonctionnel de la glande, ce qui est impossible chez l'homme.

B. — *Cycle du pigment.*

J'ai montré les différents modes de sécrétion et d'accumulation du pigment dans le cortex.

La substance colorante imprégne tout le cytoplasma des cellules maigres.

Elle se fixe sur les enclaves cholestériques (ou bien celles-ci se pigmentent par une transformation chimique).

Elle se fixe sur les mitochondries lipo-protéiques.

Elle est, sous forme d'un grain, élaborée par des plastes (chez certaines espèces).

Elle apparaît enfin sous forme de *cristaux*, soit par une sorte de précipitation au sein d'un cytoplasma vraisemblablement saturé, soit sous l'influence génératrice d'un plaste.

Les plastes pigmentopexiques augmentent pendant la vicariance et le pigment s'accumule et s'isole du milieu intérieur avec l'âge.

Tels sont les faits que j'ai déjà constatés.

Reste à connaître la nature de ce ou de ces pigments, problème auquel je suis aujourd'hui attaché, ainsi qu'à savoir à quelles directives obéit la fonction pigmentopexique du cortex.

C. — *Cycle des phosphatides.*

Les *Phosphatides* et l'excrétion holocrine. — J'ai suivi dans toute la série animale des modalités d'une transformation des mitochondries de certaines cellules du cortex. Une lyse mitochondriale amène les cellules à n'être plus qu'une masse semi-fluide [1], la *cellule sombre* de l' « état dichroïque » décrit par Bernard et Bigart. Les cellules ainsi transformées sont résorbées. Ce processus que, jusqu'à présent, j'ai été le seul à décrire dans la surrénale, aboutit au passage dans le milieu intérieur d'un complexe albumine-phosphatide. Il est, comme la cholestérinendocrinie, comme la pigmentopexie, exagéré par la vicariance : il a donc une valeur fonctionnelle.

OVAIRES

Sur certaines cellules des corps jaunes chez le cobaye (26).

Certaines cellules à lutéine du cobaye présentent, à partir du quinzième jour de l'évolution du corps jaune, des modifications structurales qui permettent de les identifier aux cellules de la couche pigmentée de la corticale surrénale.

1. Un processus tout à fait analogue a été décrit au niveau de certaines cellules hépatiques dans les cas d'intoxications expérimentales par Mayer, Rathery et Schæffer.

Ces modifications structurales consistent dans l'imprégnation du cytoplasma par un corps gras, vraisemblablement un acide gras, qui reste combiné aux albumines du corps cellulaire. Cette constitution de la cellule se traduit à nos yeux seulement après l'action des fixateurs, par la présence, dans le corps cellulaire, d'enclaves filamenteuses en forme de pelotons, dont l'aspect et les caractères histo-chimiques sont identiques aux corps sidérophiles de la cellule corticale surrénale.

Les mêmes enclaves si spéciales se retrouvent dans certaines des cellules interstitielles du testicule (cobaye).

Je n'ai jamais trouvé de telles enclaves dans d'autres cellules de l'organisme que celles désignées ci-dessus.

Évolutions des « corps osmophiles » inclus dans les cellules à lutéine du cobaye (27).

Les filaments ou corps osmophiles de la cellule à lutéine, que j'ai décrits dans une note précédente et qui sont identiques aux formations filamenteuses sidérophiles des cellules surrénales, n'existent pas d'emblée dans la cellule à lutéine.

Celle-ci commence par sécréter de la graisse; puis, vers le cinquième jour de son existence en tant que cellule du corps jaune, elle résorbe cette graisse; alors seulement on peut par la fixation provoquer l'apparition dans son cytoplasma des corps osmophiles.

A partir de l'expulsion du fœtus, la graisse apparaît de nouveau en très grande quantité dans la cellule, mais cette graisse est pigmentée; en même temps les corps osmophiles disparaissent rapidement.

En résumé : sur le corps jaune où presque toutes les cellules évoluent à la fois, on peut aisément constater qu'à un stade graisseux succède un stade riche en formations osmophiles, lequel cède la place à un stade de graisse pigmentée.

L'apparition du corps osmophile dans la cellule semble donc lié à une imprégnation graisseuse du cytoplasma, conséquence elle-même d'une résorption de graisse.

Cette imprégnation coïncide avec la période d'activité du corps jaune de gravidité : aussi le corps osmophile est-il intimement lié à la fonction de la glande, c'est un signe précis que la cellule travaille.

Parallèle entre le corps jaune et la cortico-surrénale chez le cobaye (28).

En étudiant le corps jaune du cobaye au cours de la grossesse, on constate que la cellule à lutéine évolue. Elle ne reste pas toujours semblable à elle-même et

passe par une suite de phases, dont les plus importantes sont un stade de pigmentation. Chacun de ses stades représente précisément un des aspects que j'appellerai fondamentaux de la cellule cortico-surrénale. De plus, ils se succèdent dans l'évolution de la cellule à lutéine dans l'ordre où l'on rencontre les aspects fondamentaux de la cellule surrénale lorsqu'on examine cette glande (corticale) en allant de la périphérie au centre, c'est-à-dire en allant de la cellule surrénale jeune à la cellule surrénale vieille.

Grâce à une triple analogie d'origine, de structure et d'évolution, on peut ainsi assimiler la cellule à lutéine à la cellule corticale surrénale et *faire du corps jaune de gravité une corticale surrénale temporaire.*

Sur certaines formes d'atrésie du follicule dans l'ovaire du cobaye (33).

L'atrésie du follicule ovarien chez le cobaye débute par la dégénérescence des cellules du follicule.

Puis vient une hypertrophie du réseaux lamelleux collagène de la thèque interne et spécialement de la limitante interne de ce réseau. En même temps les cellules de cette thèque s'hypertrophient et se chargent d'enclaves lipo-cholestériques.

La paroi ainsi formée est complète : aucun élément du tissu voisin ne la traverse. L' « épithélium » folliculaire dégénère en partie et les cellules qui persistent prennent l'aspect de cellules mésenchymateuses nettes, autour desquelles apparait la substance collagène.

Ainsi la cellule de l' « épithélium » folliculaire est fondamentalement une cellule *conjonctive*. C'est une cellule de mesenchyme qui peut s'orienter selon les conditions trophiques vers une fonction glandulaire (corps jaune) ou vers une fonction collagène.

A propos de la fonction du corps jaune chez le cobaye.

Il n'y a, chez le cobaye, aucune relation entre la formation d'un corps jaune et l'apparition du rut. Celui-ci précédant même peut-être la rupture du follicule qui donnera le corps jaune. Si cette conclusion est contraire à celle que Fraenkel a tiré de ses recherches, par contre, comme cet auteur, j'ai observé que l'ovariotomie interrompait tôt ou tard la gestation.

Sur une forme d'atrésie conjonctive des follicules ovariens du cobaye (31).

Les cellules folliculeuses peuvent au cours de l'atrésie du follicule élaborer de la substance collagène et faire ainsi figure de cellules conjonctives ordinaires.

Point n'est besoin pour expliquer la formation du tissu de sclérose des corps jaunes atrésiques de *supposer* un apport de cellules exogènes à l'ovisac.

Corps jaune kystique exclusivement formé par la théca interna du follicule (34).

Cette formation anormale permet de se rendre compte que les cellules de la thèque interne, que les auteurs considèrent comme d'origine conjonctive, peuvent devenir cellules du corps jaune, organe pourtant tenu pour épithélial.

Corps jaunes atrésiques de la femme. Leur pigmentation (58).

Les corps jaunes atrésiques de la femme dont le cortex est constitué par la théca interne hypertrophiée contiennent tout d'abord des enclaves lipo-cholestériques incolores. Celles-ci se pigmentent peu à peu et deviennent finalement de petites masses colorées indélébiles.

Sur un corps jaune kystique formé aux dépens d'un ovisac non déhiscé (39).

Analyse histologique plus poussée du cas examiné dans la note précédente conclut en ramenant à une question de mots l'origine épithéliale ou conjonctive du corps jaune. Que cet organe, en effet, provienne des cellules folliculaires ou des cellules de la thèque, dans les deux cas, il est d'origine, somme toute mésenchymateuse puisque les cellules conjonctives de l'ovaire dont font partie les cellules de la thèque proviennent du mésenchyme issu du mésoderme épithélial, au même degré que les cellules du follicule. Les deux sortes d'éléments cellulaires issus d'une même souche à quelque 1/100e de millimètre les uns des autres, dès que placés dans les mêmes conditions, doivent pouvoir donner les mêmes sécrétions.

Notes cytologiques sur un corps jaune de grossesse chez la femme (40).

Le corps jaune de la femme est d'origine mixte, à la fois épithélial et conjonctif. Les cellules à lutéines sont capables au moment de la régression du corps jaune d'élaborer elles-mêmes la substance collagène qui peu à peu produit la sclérose de l'organe. Point n'est besoin pour expliquer la formation de la cicatrice qui prend la place de la glande, de supposer une migration d'éléments extrinsèques. La cellule à lutéine d'origine mésenchymateuse est apte à être tour à tour glandulaire ou fibroplaste.

Sur une sécrétion lipoïde nouvelle de la glande interstitielle ovarienne (45).

Dans les cellules à enclaves grasses de la glande interstitielle ovarienne de la lapine se manifeste le même processus de lyse mitochondriale décrit dans le cortex surrénal.

Les éléments ainsi lysés ont tout leur cytoplasma euvahi par un lipoïde très vraisemblablement phosphoré. Et l'on peut supposer que ce processus est en relation avec une fonction anti-toxique.

Les corps biréfringents des glandes génitales (52).

Les enclaves graisseuses biréfringentes que l'on rencontre dans les glandes génitales ne sont pas un signe de dégénérescence cellulaire.

Ce sont des réserves utilisables par la cellule pour remplir sa fonction.

Remarque sur l'origine de l'hormone ovarienne chez la femme (72).

Description histologique de deux ovaires. L'un provient d'une femme qui a conservé tous ses caractères sexuels secondaires après avoir été castrée, l'ovaire en question ayant été greffé dans la paroi abdominale. On trouve dans cet ovaire quelques ovisacs en évolution kystique (puisqu'ils ne peuvent plus déhiscer) mais aucune trace de glande interstitielle (c'est-à-dire aucune cellule de thèque contenant lipoïde ou pigment).

Le second ovaire appartient à une femme ayant tout à fait l'aspect masculin. On trouve quelques vestiges de corps jaunes anciens et quelques petites follicules atrésiques dont la thèque contient des cellules à lutéine, c'est-à-dire un vestige de glande interstitielle.

Ainsi, dans le premier cas, les caractères sexuels secondaires persistent malgré l'absence de toute glande interstitielle, et, dans le second cas, les caractères secondaires ont disparu malgré la présence d'une glande interstitielle possible. La glande interstitielle ne semble donc pas chez la femme conditionner les caractères sexuels secondaires.

Mais, dans le premier cas (caractères sexuels secondaires conservés), on observe de volumineux ovisacs en évolution.

Les caractères sexuels secondaires chez la femme coïncident donc avec l'évolution des cellules sexuelles et de leurs éléments trophiques (épithélium folliculaire).

VUE D'ENSEMBLE.

En mettant à part la note où je place l'origine de l'hormone ovarienne au niveau de l'épithélium folliculaire, toutes mes recherches concernant les glandes génitales ont porté sur les cellules à cholestérine et à pigment que l'on y rencontre, c'est-à-dire sur les corps jaunes, vrais ou faux, les thèques atrésiques et les glandes interstitielles.

Depuis 1904, la ressemblance existant entre ces cellules et celles du cortex surrénal m'avait particulièrement frappé. D'une similitude morphologique et chimique, j'induisais une parenté fonctionnelle, et cette induction a servi d'idée directrice à ma femme en 1913-1914 dans la préparation de sa thèse. Cette dernière, soutenue en 1917, alors que le travail de laboratoire passait au second plan des préoccupations, ne contient qu'un exposé critique des diverses fonctions supposées du corps jaune et n'a pu être suivie d'expériences suffisamment nombreuses pour que fut publié ce qui eût été la preuve irréfutable, je pense, du rôle antitoxique du corps jaune.

Ce rôle que je supposais dès 1904, beaucoup l'admettent aujourd'hui. Il ne me paraît pas inutile d'exposer les raisons qui m'avait conduit à cette conception, car ces raisons découlent de presque toutes les recherches analysées dans cet exposé.

Une question de principe se pose tout d'abord. A-t-on le droit de déduire une similitude de fonction d'une similitude morphologique?

Je crois que dans le cas présent, on peut admettre, au moins à titre d'hypothèse, qu'une parenté fonctionnelle existe entre corps jaune et surrénale, du fait que leur parenté morphologique, et cela sans tomber dans l'erreur ancienne si souvent commise avant Cl. Bernard, à une époque où « selon les règles du bon sens, la fonction des organes était conclue de leur structure » (Dastre).

C'est en effet que : 1° notre hypothèse n'est pas basée sur de simples détails morphologiques isolés, mais sur des *séries* de détails s'enchaînant dans un ordre semblable pour les deux glandes, chaque détail morphologique traduisant certainement une phase du fonctionnement;

et que 2° ces détails ne sont pas tirés de simples constatations anatomiques qui seraient forcément superficielles : le microscope aidé par les réactions histochimiques permet d'analyser dans une certaine mesure le contenu d'une cellule. Entre la cellule du corps jaune et la cellule corticale surrénale on peut ainsi établir une parenté chimique. Et nul ne saurait nier qu'il n'y ait un rapport étroit entre la constitution chimique et la fonction d'une cellule.

Notre hypothèse de recherche a donc été celle-ci : le corps jaune dont la

morphologie, l'évolution et le chimisme sont si voisins de la morphologie, de l'évolution et du chimisme de la corticale surrénale, doit posséder une fonction analogue.

J'indiquerai d'abord dans un premier chapitre les bases morphologiques sur lesquelles repose l'hypothèse; je veux dire les caractères communs aux cellules surrénales corticales et aux cellules du corps jaune; ce que l'on pourrait appeler les caractères spécifiques de ces cellules.

Je préciserai ensuite les raisons histo-chimiques et expérimentales qui doivent nous inciter à penser que la fonction commune aux deux glandes est une fonction antitoxique.

I

CARACTÈRES SPÉCIFIQUES DES CELLULES DU CORPS JAUNE ET DE LA CORTICALE SURRÉNALE

Trois ordres de faits peuvent servir à ranger dans une même *espèce* ces deux sortes de cellules :

I. — Leur *origine embryonnaire* — qui est commune.

II. — Leur *cytologie* qui est semblable par ses détails morphologiques et ses caractéristiques chimiques.

III. — Leur *histophysiologie*, c'est-à-dire la succession de leurs aspects de travail, qui est semblable.

Ces aspects pouvant être reproduits identiques par l'*expérimentation*.

I. — Origine embryologique commune de la surrénale corticale et du corps jaune.

1° Corticale surrénale. — C'est une notion classique (Janosik, Gottschau, Mihalkovicz, Soulié) que la glande surrénale corticale tire son origine de l'épithélium cœlomique.

Des bourgeonnements de cet épithélium se produisent dans le sillon qui sépare l'extrémité tout à fait céphalique du corps de Wolf de la racine du mésentère. Ces bourgeons s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent, y rencontrent des vaisseaux provenant plus ou moins directement de l'aorte, et, peu à peu, les cellules s'ordonnent par rapport à ces vaisseaux pour constituer une glande endocrine.

L'examen cytologique de ces bourgeons montre qu'ils ne sont pas constitués par des cellules polyédriques ou cubiques, en quelque sorte *libres* comme sont en général les cellules des bourgeons épithéliaux qui forment les ébauches des glandes

d'origine ecto ou endodermiques. C'est ainsi que la première ébauche surrénale, visible chez un cobaye de 13 millimètres, est un tissu formé de cellules *anastomosées*, analogues aux cellules du mésenchyme voisin qui sont de futures *cellules conjonctives*. Cette ressemblance est à remarquer, de cellules qui seront glandulaires avec des cellules qui seront conjonctives et formeront substance collagène, voire cartilagineuse. Les cellules de l'ébauche corticale surrénale se distinguent néanmoins des cellules du mésenchyme ambiant par leur corps plus volumineux, leurs prolongements plus courts et leur cytoplasma bientôt chargé de grosses mitochondries puis d'enclaves grasses. A ce stade la corticale surrénale est, en quelque sorte, un territoire mésenchymateux plus richement irrigué que ses voisins et dont en conséquence les cellules présentent une activité de sécrétion très précoce. Il y a en somme une relation génétique et morphologique entre la cellule corticale surrénale et la cellule de la lignée conjonctive.

2° **Origine et histogénèse du corps jaune.** — Le corps jaune vrai est, comme Prenant l'a dit le premier, une glande à sécrétion interne *temporaire* qui se forme au niveau d'un ovisac, et, en général, seulement lorsque cet ovisac s'est ouvert pour laisser échapper l'ovule qu'il contenait.

Essentiellement, le corps jaune est constitué par une masse de cellules dites « cellules à lutéine » parcourue par un riche réseau capillaire sanguin. L'origine des cellules à lutéine a fait l'objet de nombreuses recherches et pourtant, aujourd'hui, l'accord n'est pas absolument établi entre les auteurs sur ce point.

A la suite de von Baer, un certain nombre d'auteurs tels que von Beneden, Minot, Kolliker, Coste, His ont vu que les cellules à lutéine provenaient, par hyperplasie et hypertrophie, de cellules conjonctives spéciales logées dans l'enveloppe ou thèque de l'ovisac où elles constituent une couche importante (theca interna). Cette théorie est celle de l'origine dite *conjonctive* du corps jaune.

D'autre part, Bishoff et après lui Pflüger, Waldeyer et récemment Sobotta ont démontré que les cellules à lutéine pouvaient provenir par hyperplasie et hypertrophie des cellules de l'épithélium qui tapisse la paroi de l'ovisac (membrana granulosa) et qui sont restées en place après la déhiscence de celui-ci. De sorte que pour un certain nombre d'histologistes le corps jaune a une origine *épithéliale*.

Enfin, pour une troisième catégorie de chercheurs, les cellules à lutéine proviennent à la fois des cellules conjonctives de la théca interna et des cellules épithéliales de la membrana granulosa; le corps jaune a une origine mixte (Honoré, Loeb, Mulon, Niskoubina, etc.). Les anciennes observations d'histologistes tels que Kölliker; celles de Sobotta sont certainement exactes, non moins que les observations de Loeb, Mulon, Niskoubina. Les différences de conception auxquelles sont arrivés les histologistes tiennent à ce fait que leurs recherches ont

été pratiquées sur dos espèces animales différentes. Tous ces travaux ne sont contradictoires qu'en apparence. Les cellules « conjonctives » de la théca et les cellules « épithéliales » de la granulosa se montrent également capables, en certaines circonstances, de devenir les unes et les autres cellules à lutéine. Ce sont donc en réalité des cellules potentiellement identiques, morphologiquoment différenciées pendant un temps, par suite seulement de conditions de nutrition différentes. Ceci apparaît encore mieux si l'on remarque que certaines cellules de la granulosa peuvent élaborer de la substance collagène tout comme une cellule conjonctive : c'est le cas pour les cellules les plus centrales qui forment le centre conjonctif du corps jaune chez le cobaye (Mulon, inédit); c'est encore le cas pour de nombreuses cellules de la granulosa dans l'atrésie folliculaire (Mulon, Bonin).

D'ailleurs, cellules conjonctives de la théca et cellules de l'épithélium folliculaire ont même origine : elles dérivent, à des moments différents du développement, il est vrai, de l'épithélium cœlomique, et de la même région de cet épithélium.

Nous arrivons ainsi à cette notion que, quel que soit son mode de genèse, le corps jaune est formé de cellules ayant, en dernière analyse, origine et nature conjonctive.

Comme nous avions plus haut montré que la cellule corticale surrénale a des relations génétiques et morphologiques avec la cellule de la lignée conjonctive, on voit que la parenté est étroite entre les cellules du cortex surrénal et les cellules à lutéine (du corps jaune ou des thèques) et que leurs qualités potentielles peuvent être très analogues.

II. — Cytologie des cellules corticales surrénales et des cellules à lutéine; caractères spécifiques de ces cellules.

Nous avons déjà dit qu'au cours de l'histogénie les cellules corticales revêtent une forme étoilée avec prolongements anastomotiques qui les rapprochent étroitement de la cellule du mésenchyme. Les cellules à lutéine du centre du corps jaune très jeunes, les collules de la granulosa en voie d'atrésie peuvent révéler ce même aspect, en quelque sorte embryonnaire, aspect primordial des cellules de la lignée conjonctive.

A l'état adulte, les cellules du corps jaune et de la capsule surrénale ont été déjà, voilà longtemps, groupées côte à côte par *Tourmeux* d'après des caractères qui nous semblent aujourd'hui bien superficiels : la technique moderne n'a pourtant fait que confirmer, en y ajoutant quelques détails, l'opinion émise par Tourmeux en 1878.

Il est un Mammifère, le cobaye, chez lequel les cellules corticales surrénales

et les cellules à lutéine se ressemblent étroitement grâce à l'existence dans leur cytoplasma de détails morphologiques très caractéristiques.

Guieysse a découvert dans la cellule corticale du cobaye des sortes de formations filamenteuses en peloton, considérées par les histologistes comme « ergastoplasma », que l'on retrouve dans les cellules à lutéine, les cellules interstitielles du testicule du cobaye et nulle part ailleurs chez cet animal. Aussi bien dans la cellule surrénale que dans celle du corps jaune, ces formations ergastoplasmiques ne s'observent qu'à un certain stade de l'évolution des cellules. Pour moi qui en ai poursuivi l'analyse microchimique, ces pelotons si typiques caractérisent un état lipo-protéique spécial de certains territoires du corps cellulaire qui élaborent des grains de pigment. Ces formations que l'on peut rencontrer aussi dans la cellule à lutéine du chien, du porc, dans la cellule interstitielle de l'ovaire de la chatte, etc., indique donc l'existence dans toutes ces cellules d'un processus de pigmentation analogue par plastes lipo-protéiques.

On sait que les mitochondries peuvent être considérées comme des grains albuminoïdes revêtus ou pénétrés de lipoïde phosphoré (Regaud, Mayer, Scæhffer, Faure-Fremiet, Mulon). Ces mitochondries, dans toutes les cellules, évoluent : tantôt elles deviennent des gouttes de graisse dans la cellule adipeuse, tantôt des grains gymogènes, dans les cellules glandulaires pancréatiques, salivaires, etc., tantôt des fibrilles dans les cellules conjonctives embryonnaires. Leur évolution est en quelque sorte spécifique de la cellule à laquelle elles appartiennent. Or, dans les cellules du corps jaune et dans la cellule de la corticale surrénale, elles ont deux modes d'évolution identique : 1° elles deviennent des grains de pigment ou des plastes élaborateurs de pigment; 2° elles gonflent, se fusionnent ou se dissolvent dans le protoplasma de la cellule, qui semble se fluidifier et former une masse lipoprotéique, une sorte de sécrétion encore indéterminée qui passe dans les vaisseaux.

A cause de ce dernier mode d'évolution des mitochondries, les cellules corticales et les cellules à lutéine ont une fonction « lipendocrine » très spéciale et très voisine, certainement.

Histo-chimie. — Plus encore que par sa morphologie c'est par son contenu que la cellule du corps jaune peut être rapprochée de celle de la corticale surrénale.

Tourneux avait déjà noté que ces deux éléments contenaient des corps gras et des pigments.

Loisel (1904), puis Mulon, Bernard et Bigart[1], en se basant sur les réactions colorantes particulières de ces corps gras avaient d'abord cru pouvoir en faire des

1. 1903. Pende, lui aussi, a supposé que les cellules corticales et les glandes interstitielles pouvaient être rapprochées à cause de leur contenu en lécithine.

lécithines. Mulon avait pensé que la présence de ce phosphatide en si grande quantité dans les deux organes devait entraîner une fonction commune.

Sans en tirer pareille conclusion, beaucoup d'auteurs avaient constaté l'identité des corps gras spéciaux de la cellule surrénale et de la cellule du corps jaune : Orgler et Kayserling, Plecnick, etc.

Les recherches de *Kawamura*, de *Mulon* pour la surrénale, de *Chauffard*, *G. Laroche* et *Grigaud*, pour le corps jaune, ont démontré que ces corps gras spéciaux étaient dans les deux organes des éthers de cholestérine plus ou moins purs. On connaît aujourd'hui l'importance du rôle joué par la cholestérine dans l'organisme et l'extrême richesse des glandes en cholestérine, richesse qui dépasse de beaucoup celle de tous les autres tissus. Ce caractère chimique doit faire penser à l'existence d'une fonction analogue.

Le second des produits communs élaborés par la surrénale corticale et le corps jaune est un pigment. A la vérité nous savons peu de chose de la lutéine au point de vue chimique et moins encore du pigment ou peut-être plutôt des pigments surrénaux. Pourtant ils ont un caractère commun, c'est d'être tous solubles dans les corps gras cholestériques complexes sécrétés par les cellules corticales ou à lutéine. Ces pigments, tant dans la surrénale que dans le corps jaune, sont donc des *lipochromes* au sens donné par Gautier à ce terme. Ils ont le même spectre.

Ainsi nous trouvons dans la cellule corticale surrénale comme dans la cellule à lutéine : de la cholestérine, des lipochromes très voisins, des lipo-protéides analogues. En outre les signes morphologiques de l'activité sécrétoire nous indiquent que ces produits sont élaborés par des actes cellulaires vraisemblablement identiques. Ce qui viendra confirmer encore le chapitre suivant.

III. — L'Histophysiologie des cellules corticales surrénales et a lutéine.

A. — Nous observerons d'abord que ces deux cellules travaillent suivant le même rythme : 1° Travail de la cellule corticale et 2° Travail de la cellule à lutéine.

B. — Nous verrons ensuite que l'une peut remplacer l'autre : vicariance réciproque des cellules corticale et à lutéine.

A. — **1° Travail de la cellule cortico-surrénale.** — Pour les embryologistes comme pour la plupart des histologistes, les cellules situées dans la zone la plus externe de la couche corticale des surrénales, dite zone glomérulaire, représentent des cellules jeunes; c'est par son évolution physiologique que la cellule de la zone glomérulaire se transformera tout à tout en cellule de la zone fasciculée, puis cel-

lule de la zone réticulée; la cellule de la zone glomérulaire, comme toute cellule glandulaire, possède des mitochondries; dans beaucoup d'espèces, ces mitochondries ont la forme de fins bâtonnets, ce qui, pour les histologistes, est une forme de repos. La substance lipo-protéique qui constitue ces mitochondries évolue chimiquement dans deux voies différentes, et de cela découlent les aspects morphologiques variés de la cellule corticale surrénale.

Dans un cas, les mitochondries gonflent, se déforment et confluent de telle sorte que la cellule semble finalement remplie ou formée par la substance mitochondriale ayant gardé ses caractéristiques histo-chimiques fondamentales. Nous avons déjà parlé plus haut de cette évolution; les cellules ainsi transformées en amas lipo-protéique semblent diffluentes et peuvent « s'écouler » ou disparaître par fragments dans le système sanguin. Ce processus peut se passer dans toutes les couches de la corticale surrénale : on peut le caractériser par le terme *lipendocrinie*. Dans un second cas, les mitochondries gonflent mais leur substance devient de plus en plus lipoïde. A leur place on trouve alors dans la cellule des sphérules plus volumineuses dont la taille varie de 2μ à 12μ; de ces sphérules les unes restent encore protéiques, c'est-à-dire à demi insolubles seulement; ce sont des plastes; les autres se transforment complètement en gouttes lipoïdes, entièrement solubles; ces gouttes lipoïdes présentent le phénomène de la croix de polarisation; elles sont très riches en cholestérine. De ces deux processus le plus fréquent et le plus frappant est la transformation des mitochondries en gouttes lipoïdes cholestériques, ou, si l'on veut parler autrement, la *sécrétion* par la cellule de gouttes lipoïdes cholestériques. Ce mode de tronsformation des mitochondries se produit en effet à peu près chez tous les Vertébrés; de nombreux Poissons, et, chez les Mammifères, le mouton, font seuls exception. Par ce processus la cellule corticale surrénale acquiert l'aspect très caractéristique d'une masse alvéolaire, spummeuse, dont chaque petite alvéole sphérique contient une goutte de lipoïde cholestérique; c'est un « spongiocyte » de Guieysse.

Chez les Mammifères ces spongiocytes peuvent se rencontrer déjà dans la zone glomérulaire; ils occupent toujours la région externe de la zone fasciculée qu'ils caractérisent; ils peuvent selon les individus ou les espèces s'étendre dans toute l'épaisseur de la zone fasciculée et même dans la zone réticulée.

Comme nous le verrons par ce qui va suivre, les cellules corticales surrénales bourrées de gouttelettes de cholestérine biréfringentes représentent des réserves de cette substance à la disposition des besoins de l'organisme.

Nous venons d'exposer comment les modifications de la substance mitochondriale amenaient : soit une imprégnation de la cellule tout entière, soit la formation dans l'intérieur de la cellule d'un certain nombre de plastes, les uns lipo-

protéiques, les autres purement lipoïdes. Les cellules complètement imprégnées disparaissent de la glande : lipendocrinie. Que deviennent les plastes?

1° *Les plastes lipo-protéiques élaborent le pigment surrénal insoluble.* — Depuis le moment où elle est encore mitochondrie jusqu'au moment où — transformée chimiquement d'une façon qui nous échappe encore — elle est devenuo plaste, la substance mitochondriale se pigmente; on trouve en effet des mitochondries pigmentées, et, dans les gros plastes lipo-protéiques, on observe de petits grains de pigment. Toutes les petites sphérules pigmentées que l'on peut observer dans les cellules surrénales sont non seulement de tailles très variables, mais encore d'intensité de coloration différente. En outre, certaines se décolorent, d'autres ne le font pas. En un mot la substance lipo-protéique des mitochondries ou des plastes contient le pigment en quantités plus ou moins considérables et sous une forme plus ou moins soluble. De l'examen de très nombreuses capsules en voie de pigmentation, on peut conclure que le pigment vient se fixer au niveau de la substance lipo-protéique des mitochondries ou des plastes, et s'y accumule peu à peu jusqu'à s'y constituer une petite masse insoluble, le *grain de pigment pur*. Ce processus, je l'ai désigné sous le nom de « pigmentopexie ».

2° *Les gouttelettes purement lipoïdes et cholestériques suivent une double voie.* — Les unes prennent part à la pigmentopexie, les autres passent dans le sang.

Gouttelettes lipo-cholestériques pigmentées. — Chez les animaux et chez l'homme, l'observation de capsules surrénales d'âge différent montre que les gouttelettes toutes biréfringentes au début ne conservent pas ce caractère. Certaines perdent leur biréfringence et se pigmentent. Dans les cellules du centre de la corticale qui sont les plus vieilles, on observe la résorption du lipoïde et le dépôt de petites masses pigmentées dans le cytoplasma des cellules, dépôt plus abondant au fur et à mesure que le lipoïde disparaît. Il y a là un processus de fixation d'une substance pigmentée par un « plaste lipoïde » qui dans ce qu'il a d'essentiel — association d'un pigment et d'un corps gras — est analogue au processus de pigmentopexie par les plastes lipo-protéiques.

Gouttelettes lipo-cholestériques résorbées. — Dans toutes les corticales surrénales des Mammifères, à côté des « spongiocytes » ou cellules à enclaves lipo-cholestériques, il existe des cellules plus ou moins nombreuses qui n'en ont pas et paraissent « maigres ».

L'observation simple sans expérimentation montre que ces cellules maigres proviennent des spongiocytes par résorption do leurs gouttes liquides. Le fait est tout à fait évident chez le cobaye dont la capsule, au fur et à mesure des progrès de l'âge, voit augmenter le nombre de ces cellules maigres et cela sans qu'on

puisse jamais observer une figure de division nucléaire dans une cellule maigre. Celles-ci apparaissent dans une zone tout d'abord occupée par les spongiocytes.

De nombreux anatomo-pathologistos ou cliniciens ont noté la diminution de la « graisse surrénale » au cours d'états infectieux ou d'intoxications. Cette diminution du lipoïde surrénal est en général considérée comme une lésion ou comme un signe d'hypoactivité de la glande (hypoépinéphrie).

Il est ainsi avéré que les gouttelettes de lipoïde cholestérique peuvent disparaîtro des cellules. Que deviennent-elles? Chauffard, G. Laroche et Grigaud ont supposé qu'elles passaient dans le système sanguin. J'ai tout d'abord montré que cette disparition n'était pas une lésion, comme on l'avait dit, mais tout au contraire devait être considérée comme un signe de fonctionnement exagéré de la glande (expérience de tétanisation par courant faradique et par strychnisation pour augmenter la quantité de poisons musculaires dans l'organisme). Avec Porak j'ai ensuite démontré que la diminution du lipoïde dans la surrénale coïncidait avec une augmentation de cholestérine dans le sérum de la veine surrénale.

La surrénale corticale a donc certainement un rôle **cholestérin-endocrine**.

Ainsi, à l'heure actuelle, l'histologie nous apprend que le travail de la cellule corticale est double. Il amène d'abord dans le sang le passage de *lipoïdes*, les uns encore indéterminés, lipo-protéiques, d'origine mitochondriale, sont peut-être, à cause de cela, phosphorés; les autres contiennent de la cholestérine. Cette double excrétion de lipoïdes variés pourrait s'appeler *fonction lipendocrine* de la cellule corticale surrénale.

En second lieu, au moyen de lipoïdes complexes et variés, la cellule corticale *fixe* et retient en elle-même une ou des substances pigmentées. Ajoutons que chez nombre d'animaux, les cellules chargées de pigment sont finalement entourées par des zones plus ou moins importantes de sclérose dense; le pigment est ainsi mis à l'écart de toute voie vasculaire, sanguine ou autro. Ceci est la fonction **pigmentopexique** de la cellule corticale surrénale, le pigment semblant être non une sécrétion au sens banal du mot, mais un *déchet* ou une « réserve » qui se trouve mise à l'abri des échanges.

Les différentes phases du travail de la cellule corticale sont bien entendu caractérisées à nos yeux par autant d'aspects morphologiques. Ces aspects sont, dans une même surrénale, visibles côte à côte. En général, les cellules les plus jeunes sont toutes périphériques (z. glomérulaire), les cellules à réserve de cholestérine sont dans une zone moyenne (z. fasciculée) et les cellules les plus évoluées sont dans les zones profondes (z. réticulée). L'évolution de la cellule surrénale est donc visible sous les yeux de l'observateur, sur une seule coupe, puisque les phases du travail coexistent dans le temps ot l'espace.

Pour le corps jaune, ces phases identiques au lieu de coexister se succéderont dans le temps et l'espace, ainsi que nous allons le voir maintenant.

A. — 2° **Travail de la cellule à lutéine.** — Glande *temporaire* naissant des cellules de l'ovisac et remplacée à un moment donné par du tissu fibreux, le corps jaune subit donc lui aussi une évolution. Mais cette évolution, due au travail des cellules à lutéine, présente des phases successives et non plus coexistantes : la ressemblance du corps jaune et de la surrénale ne peut en conséquence apparaître que si l'on connaît tous les aspects de la cellule à lutéine qui se succèdent dans le temps.

Classiquement il est admis que les cellules à lutéine du corps jaune jeune sont privées de graisse. Elles fonctionnent alors comme cellules à sécrétion interne déversant dans les capillaires sanguins un produit encore hypothétique, qui pour certains serait la lutéine! Sur un corps jaune plus âgé, des enclaves graisseuses apparaissent dans les cellules : ce sont des lipoïdes riches en cholestérine (Chauffard, Guy Laroche et Grigaud); alors le corps jaune est doué d'une fonction cholestérin-endocrine. Après un certain laps de temps (cinq à six mois chez la femme en état de gestation) les cellules à lutéine dégénèrent de différentes façons, entre autres par dégénérescence graisseuse. En même temps, le tissu conjonctif interstitiel s'hypertrophie; une cicatrice scléreuse considérable s'échafaude ainsi, qui étouffe les cellules dégénérées. Les cellules disparaissent et leur contenu pigmenté reste finalement réparti interstitiellement dans la masse de la cicatrice fibreuse.

Ces notions classiques de l'évolution du corps jaune peuvent être sur bien des points modifiées ou complétées.

I. — Chez un grand nombre d'animaux, les cellules de la granulosa, et encore plus de la théca interna, contiennent des gouttelettes lipoïdes cholestériques, présentant la croix de polarisation, avant la déhiscence de l'ovisac, et dans les premières heures encore qui suivent celle-ci.

Puis vient un stade où, en effet, les cellules à lutéine se présentent sans aucune enclave grasse.

Mais on peut à l'aide d'un colorant spécifique du corps gras, tel que le Scarlach, facilement démontrer que cette cellule dite à lutéine en apparence sans corps gras est en réalité très grasse, et cela chez tous les animaux. Les corps gras ne sont pas collectés, ils imprègnent le protoplasma de la cellule. Le cytoplasma forme un système monoplasique.

Puis la cellule évolue; des enclaves grasses apparaissent de nouveau dans le cytoplasma. Chez la femme le moment de cette apparition est très variable; toujours plus précoce dans les corps jaunes de menstrues (10° jour) que dans les

corps jaunes de grossesse (2e mois). Les premières enclaves grasses qui apparaissent présentent les caractères des éthers de cholestérine. Chauffard, Guy Laroche et Grigaud ont établi que ces lipoïdes cholestériques représentaient une sécrétion du corps jaune : certains aspects microscopiques peuvent en effet faire admettre que les gouttes de cholestérine passent parfois dans les vaisseaux. Mais ces enclaves cholestériques ont une autre fonction. Un corps jaune de menstrues à la fin de sa carrière, chez la femme, est peu coloré, ses cellules sont bourrées d'enclaves grasses biréfringentes en croix; un corps jaune de grossesse âgé a, lui aussi, des cellules pleines d'enclaves lipoïdes; mais celles-ci *sont fortement colorées*, pigmentées, et ne sont plus biréfringentes et ne révèlent que difficilement leur nature cholestérique. En un mot le corps jaune après un court fonctionnement garde encore une « réserve » de cholestérine à peine modifiée. Le corps jaune ayant longtemps fonctionné ne contient plus qu'une cholestérine profondément modifiée par pigmentation. Ces faits sont encore plus aisément constatables chez le cobaye, la truie.

La notion classique d'une « dégénérescence graisseuse » de la cellule à lutéine doit donc être modifiée et précisée ainsi. La cellule à lutéine depuis le début jusqu'à la fin de son évolution est toujours très riche en corps gras cholestériques. Mais dans une première partie de son existence, le protoplasma constitue un système à une phase (cellules grasses sans enclaves), tandis que dans la seconde partie le protoplasma forme un système à deux phases; le lipoïde qui apparaît alors sous forme d'enclaves présente certains caractères de la cholestérine, mais il est d'autant plus pigmenté que le fonctionnement de la glande a été de longue durée. Il nous semble qu'il y ait ainsi dans le corps jaune une « pigmentopexie » liée a la présence de la cholestérine, ce qui est tout à fait comparable à ce que nous avons vu dans la corticale surrénale.

II. — Suit une phase de résorption du lipoïde qui peu à peu ne laisse plus en place que la substance colorée, le pigment pur (Rabl).

A partir d'un certain moment, s'organise dans le corps jaune un réseau collagène de plus en plus important. Aux fibres collagènes s'adjoignent, sur la fin, des fibres élastiques surtout à la périphérie du corps jaune et autour des vaisseaux. Les cellules à enclaves cholestériques pigmentées disparaissent ou se séparent de leurs enclaves dont le lipoïde peu à peu résorbé abandonne le pigment. Cette substance colorée, sous forme de petits grains insolubles, reste entre les fibres collagènes de la cicatrice (Cf. Rabl).

Ainsi le pigment, fixé par les cellules à lutéine riches en cholestérine, se trouve finalement déposé à l'état de pureté et insoluble, au sein d'un tissu privé de vaisseaux. Il est isolé de la circulation générale.

Nous avons vu que chez certains animaux (lapin, chat, chien), c'était égale-

ment là le sort du pigment surrénal. Dans le corps jaune, il semble que le réseau collagène ait sa toute première origine à l'intérieur des cellules à lutéine elles-mêmes.

III. — Lorsque l'on suit l'évolution des mitochondries des cellules à lutéine, on observe que, dans certaines cellules, elles peuvent gonfler et confluer. La cellule est alors transformée en une masse lipo-protéique, fluide, semble-t-il, et qui peut s'écouler dans les interstices conjonctifs, d'où elle passe vraisemblablement dans les vaisseaux. Ces lipoïdes de nature mitochondriale sont probablement phosphorés. Ce processus est tout à fait identique à celui qui se passe dans la corticale surrénale, ainsi que nous l'avons dit plus haut sous le nom de processus « lipendocrine ».

Pour nous résumer en quelques mots, parmi les actes peut-être très multiples et complexes qui résultent du travail des cellules de la corticale surrénale ou du corps jaune, il en est trois que le microscope permet de constater identiques dans les deux glandes : *lipendocrinie, cholestérin-endocrinie, pigmentopexie*. C'est sur cette constatation d'une évolution identique des cellules que nous avons fondé l'hypothèse d'une ressemblance fonctionnelle entre les deux glandes.

Elle se fonde en outre sur les vicariances réciproques que nous étudierons maintenant.

B. — Vicariance réciproque des cellules corticale, surrénale et à lutéine. — L'étude histophysiologique par l'expérimentation a pu déjà justifier le rapprochement entre ces cellules.

Chez les cobayes castrés, je n'ai pas constaté d'hypertrophie nette de la capsule, mais bien une diminution de la réserve cholestérique et une augmentation de pigment.

Dans l'ovaire d'une chatte ayant vécu 11 jours sans capsules, j'ai trouvé un épuisement presque complet des réserves cholestériques des cellules interstitielles qui formaient les faux corps jaunes. Certaines de ces cellules présentaient en outre des « figures en pelotons », analogues à celles que l'on trouve dans la corticale surrénale du cobaye ou dans le corps jaune du cobaye, de la chatte, etc., et qui sont en rapport avec la pigmentation.

Toutes ces expériences suivies souvent du contrôle par le microscope de l'état des glandes laissées en place permettent de supposer une vicariance possible entre les cellules à lutéine et les cellules corticales surrénales.

Conclusion : Déduction physiologique. — *Or, le comportement du cortex surrénal dans les intoxications d'origine endogène (fatigue musculaire)* (Mulon) *ou exogène (infections toxiques)* (Roger et Charrin, Bernard et Bigard, Oppenheim, Mulon et Porak), *nous montre l'exagération des trois processus : lipendocrinie, cholestérinendocrinie, pigmentopexie.*

En retrouvant dans le corps jaune et les glandes interstitielles ces trois processus, nous sommes fondés à émettre une déduction physiologique, au moins à titre d'hypothèse de travail : le corps jaune et les glandes interstitielles ont une fonction antitoxique.

REIN

De la présence de lécithine dans les cylindres leucocytaires (granulo-graisseux) (35).

Dans la néphrite parenchymateuse chronique classique on trouve au niveau des leucocytes dégénérés qui constituent les cylindres, des gouttelettes huileuses présentant la croix de polarisation et pour cette raison pouvant être considérées comme contenant de la lécithine.

Sur les corps gras des cellules rénales, 1re note (36).

Donne les caractères physico-chimiques observables au microscope des *enclaves* graisseuses de l'épithélium sécréteur rénal.

Chez le chien et le chat, il ne paraît pas y avoir dans les cellules de vacuoles qui soient vides de graisse.

Chez le chat, il y a extrême abondances de ces enclaves au point que l'on peut se demander comment une cellule à ce point bourrée de graisse peut sécréter de l'urine.

La note contient une méthode permettant de conserver les graisses, même mal fixées par OSO^4, sur les coupes à la paraffine.

Sur les corps gras des cellules rénales, 2e note (37).

En outre des enclaves graisseuses observables dans les cellules rénales, il existe des corps gras que l'acide osmique et les colorants des graisses mettent en évidence au niveau des bâtonnets de Heidenhaim et des granulations plasmatiques.

Ces corps gras, étroitement unis à des albumines, jouent vraisemblablement un rôle dans la fixation des toxines.

Cette note démontre la nature lipo-protéique du bâtonnet de Heidenhaim, reconnue depuis comme chondriome.

Enclaves cholestériques dans le tube rénal du chat (73).

Il y a normalement dans la cellule sécrétante rénale du chat adulte et sain, une quantité d'enclaves lipo-cholestériques qui peut être considérable. Ces enclaves semblent être en relation avec l'élimination par les urines d'un pigment.

Sur la cholestérinstéatose du rein du chat (74).

Ni le sexe, ni l'âge, ni la gestation, ni l'alimentatation n'influent sur la quantité des enclaves lipo-cholestériques contenues dans les cellules rénales du chat.

GLANDE DE HARDER

Les sécrétions de la glande de Harder du lapin (75).

La glande de Harder du lapin comporte deux lobes ayant chacun sa sécrétion propre. Ces deux sécrétions se mélangent dans le canal excréteur.

PIGMENTS

Rapport de la cholestérine avec la pigmentation (59).

Un même processus de pigmentation se retrouve dans toutes les glandes qui contiennent des enclaves de cholestérine : cortex surrénal, interstitielle ovarienne ou testiculaire, corps jaune atrésique ou de gestation ou de menstrues. L'enclave lipo-cholestérique se colore de plus en plus jusqu'au moment où elle devient une masse pigmentée ne donnant plus que très faiblement ou pas du tout les réactions des graisses ou de la cholestérine.

Cette pigmentation des enclaves cholestériques se fait peut-être par une transformation des éthers de cholestérine en une substance colorée qui serait le pigment. Dans certains cas, en tout cas, la pigmentation est certainement le fait de la fixation par l'enclave d'une chromogène venu du milieu environnant. C'est ce processus que j'ai appelé « pigmentopexie ». Il est caractéristique des glandes citées plus haut comme l'accumulation des déchets azotés caractérise les cellules des « reins d'accumulation » des Invertébrés.

Du rôle des lipoïdes dans la pigmentogénèse (61).

A l'origine de toutes les enclaves de pigment que l'on rencontre dans les glandes génitales, le rein, le cortex surrénal, il y a toujours un lipoïde soit pur

(enclave lipo-cholestérique), soit accolé à un substratum albuminoïde (mitochondrie, plaste).

GLANDE INTERSTITIELLE

Sur le tissu conjonctif du manteau de Mytylus (glande interstitielle génitale) (60).

Au contact des tubes séminifères, des cellules de la lignée conjonctive subissent une évolution spéciale qui les amène à contenir de très nombreux petits plastes lipo-protéiques et des enclaves grasses. Ainsi se constitue une énorme glande interstitielle génitale. Après la ponte ou l'expulsion du sperme, cette glande se dissocie par clasmatose de ses éléments dont les fragments passent dans le milieu intérieur de l'animal.

Il y a un rapport évident entre l'activité génitale et cette glande, mais on ne peut faire que des hypothèses sur la fonction précise qu'elle remplit. Est-elle trophique ou antitoxique?

REVUES GÉNÉRALES

Les paraganglions ou glandes hypertensives (63).

Revue générale contenant la description histologique inédite des cellules chromaffine chez l'homme et des différentes phases de leur cycle sécrétoire. Quelques détails inédits sur les capsules d'Oiseaux et de Reptiles.

Les lipoïdes envisagés du point de vue histologique (68).

Revue générale donnant les caractères physiques et micro-chimiques des lipoïdes et les méthodes qui permettent de les distinguer des graisses ordinaires. Y sont exposés également les faits histologiquement démontrés sur quoi l'on peut s'appuyer pour conférer aux lipoïdes un rôle extrêmement important dans la vie cellulaire.

Les lipoïdes en biologie (69).

Article d'ensemble sur l'importance des lipoïdes dans les processus « vitaux » qui se passent dans les tissus.

A la base de la défense de l'organisme, de l'élaboration protoplasmique, des échanges en général, on trouve les lipoïdes comme agents.

THÈSES

Étude anatomo-clinique de l'ovaire chez la femme.
La glande interstitielle des tuberculeuses et des fibromateuses.
Thèse de Mlle la doctoresse de JONG (1914).

Expose en partie les faits histologiques sur lesquels j'ai basé ma conception de la pigmentopexie par les glandes à cholestérine.

Il peut exister chez la femme une variété d'atrésie folliculaire qui est l'homologue de la glande interstitielle des animaux. Elle a la même origine, la même morphologie, le même chimisme (cholestérine et pigment).

Essai critique sur les rôles physiologiques du corps jaune.
Thèse de Mme Cl. MULON (1917).

Cette thèse n'est qu'une introduction critique à l'étude histo-physiologique du corps jaune.

La partie physiologique originale n'a pu être menée à bien, les recherches ayant été interrompues par la guerre.

Les directives histologiques ont été exposées plus haut, d'après un mémoire sous presse actuellement.

Contribution à l'étude des glandes lacrymales. La glande de Harder.
Thèse de Mlle la doctoresse DUBOC (1924).

Établit l'existence d'une double sécrétion lipoïde dans la glande de Harder.

IDÉES ORIGINALES ET FAITS NOUVEAUX
LES PLUS IMPORTANTS CONTENUS DANS LES TRAVAUX ANALYSÉS

Technique.

Technique de fixation des graisses et lipoïdes (16).

Technique de coloration des lipoïdes ou acides gras absorbés par le scarlach, l'OSO^4, les laques ferriques d'hématoxyline (24).

Caractérisation de l'adrénaline dans les tissus par OSO^4 (14).

Caractérisation des enclaves de cholestérine dans les cellules par SO^4H^2 (49), 1912.

Hypophyse.

Description du cycle sécrétoire de la cellule glandulaire de l'hypophyse chez la femme gravide (10).

Démonstration cytologique de l'hyperfonctionnement de l'hypophyse pendant la gestation (10).

Paraganglions.

Mise en évidence de l'adrénaline au niveau des cellules de la médullaire surrénale. Réaction personnelle (14).

Caractérisation histo-chimique du glomus caroticum en tant que paraganglion, et confirmation physiologique (19).

Cortex surrénal.

Doctrine de l'unité de la cellule du cortex surrénal (25).

Les enclaves grasses de la cellule du cortex présentent une réaction caractéristique de la cholestérine (1912) (49).

Le travail du cortex surrénal à la suite de la contraction musculaire entraîne l'usure de ses réserves cholestériques (64).

La cholestérine surrénale passe dans le sang au moment de l'immunisation. *Démonstration directe de la cholestérin-endocrinie* (70).

Le travail du cortex surrénal entraîne une accumulation de pigment insoluble dans les cellules : pigmentopexie (30).

Analogie du cortex avec les reins d'accumulation des Invertébrés (30).

Le chondriome surrénal supporte un phosphatide (49).

Le travail du cortex surrénal entraîne une sorte de sécrétion holocrine endocrine de phosphatide : lipendocrinie, 1911 (46).

Ovaire.

Indépendance du rut vis-à-vis du corps jaune (32, 34).

Corps jaunes et glandes interstitielles, par leur structure, leur histo-chimie, leur évolution, s'apparentent au cortex surrénal et ont probablement comme lui un rôle de défense antitoxique (nombreuses notes de 1904 à 1914).

L'hormone ovarienne chez la femme provient de l'épithélium folliculaire, 1922 (72).

Rein.

Cholestérinstéatose fonctionnelle du tube contourné, 1923 (73, 74).

Cytologie générale.

Le chondriome est lipo-protéique (53, 54).

Rôle fondamental des lipoïdes, dans la pigmentopexie (61).

Cristaux de pigment (29).

Notion des graisses antitoxiques, 1904 (44).

FIN